

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

Année 1978 - N° 544

**INTERET DU DOSAGE DE L'ISOENZYME MB DE L'A.T.P. :
CREATINE PHOSPHOTRANSFERASE (CK.MB) DANS LE DIAGNOSTIC
DE L'INFARCTUS PER ET POST-OPERATOIRE IMMEDIAT
(48 PREMIERES HEURES) APRES PONTAGE AORTO-CORONAIRE
CORRELATION AVEC LES RESULTATS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES
A PROPOS DE 104 OBSERVATIONS**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christian BOCH

né le 7 Mars 1950

à CHAMBERY (Savoie)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554219_0030

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

Année 1978 - N° 544

**INTERET DU DOSAGE DE L'ISOENZYME MB DE L'A.T.P. :
CREATINE PHOSPHOTRANSFERASE (CK.MB) DANS LE DIAGNOSTIC
DE L'INFARCTUS PER ET POST-OPERATOIRE IMMEDIAT
(48 PREMIERES HEURES) APRES PONTAGE AORTO-CORONAIRE
CORRELATION AVEC LES RESULTATS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES
A PROPOS DE 104 OBSERVATIONS**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christian BOCH

né le 7 Mars 1950

à CHAMBERY (Savoie)

Année 1979 - 80

INTERET DU DOSAGE DE L'ISOSYLVANE M8 DE L'A.P. :
CRÉATINE PHOSPHOTRANSFÉRASE (CK MB) DANS LE DIAGNOSTIC
DE L'INFARCTUS PÉN ET POST-OPÉRAIRE IMMÉDIAT
(48 PREMIÈRES HEURES) APRÈS PONTAGE AORTO-CORONARIEN
CORRELATION AVEC LES RÉSULTATS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES
A PRONOS DE NOS OBSERVATIONS



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 27 Décembre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christian BOCH

né le 7 Mars 1950

A CHAMBERY (Savoie)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



COMPOSITION du JURY

Président : Pr. LOUISOT,

Assesseurs :

Pr. Agrégé CHASSIGNOLLE

Pr. Agrégé ESTANOVE

Pr. Agrégé DELAYE.

- A MA FILLE,
- A MA FEMME,
- A MES PARENTS,
- A MES BEAUX-PARENTS,
- A TOUS MES AMIS,

AVEC TOUTE MON AFFECTION

A notre président de thèse :

Monsieur le Professeur LOUISOT

Nous avons eu, au cours de nos études,
l'occasion d'apprécier ses talents d'enseignant.

Il a bien voulu accepter de juger ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre pro-
fonde reconnaissance.

A nos juges :

Monsieur le Professeur Agrégé CHASSIGNOLLE :

Nous avons pu apprécier son dévouement au service des malades. Il a bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous l'en remercions vivement.

Madame le Professeur Agrégé ESTANOVE :

Pendant un an passé dans son service, nous avons pu apprécier son courage et sa volonté ainsi que l'étendue de ses connaissances.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre vive admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé DELAYE :

Il a bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous lui en sommes profondément reconnaissant.

Au Docteur BOISSELLE :

Il a bien voulu se charger de l'analyse des électrocardiogrammes.

Nous l'en remercions vivement.

A madame GUIDOLET :

Elle nous a aidé considérablement pour la rédaction de la partie technique de ce travail.

Qu'elle trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Au Docteur ACHKAR :

Pour l'aide qu'il nous a apporté et ses précieux conseils.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde amitié.

Aux Docteurs :

B. DUGRES, M. GEORGE, H. MARET, M. PHILIPPE, C. AMOUROUX,
P. BRULE, J. BOIVIN, C. RUYNAT, P. DELIRY, A. CHERFA,
I. HAMANDJIAN.

Ils se sont chargés des prélèvements nécessaire à cette étude, durant la période per-opératoire.

Sans eux, ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Qu'ils en soient remerciés.

A mademoiselle MOTTIAN :

Pour l'aide qu'elle a apporté à la réalisation de ce travail.

Qu'elle en soit remerciée.

Aux Docteurs AMAT et CURNIER :

Ils sont à l'origine de notre intérêt pour la réanimation.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre amitié.

Aux Docteurs PAQUET et DELPRETTI :

Ils ont guidé nos premiers pas d'interne au Centre Hospitalier de VICHY.

Qu'ils en soient remerciés.

P L A N

- I - INTRODUCTION
- II - PATHOGENIE de l'INFARCTUS du MYOCARDE en CHIRURGIE de REVASCULARISATION MYOCARDIQUE
 - 1 - Rappel sur les indications de pontages coronariens,
 - 2 - Rappel phisio-pathologique,
- III - MOYENS de DIAGNOSTIC de l'INFARCTUS du MYOCARDE PERI-OPERATOIRE en CHIRURGIE de REVASCULARISATION MYOCARDIQUE
 - 1 - Clinique,
 - 2 - Electrocardiogramme,
 - 3 - Vectocardiographie,
 - 4 - Cartographie épicardique,
 - 5 - Scintigraphie,
 - 6 - Enzymologie.
- IV - INTERET de l'ISOENZYME M.B. de la C.K.
 - 1 - En dehors de la chirurgie cardiaque,
 - 2 - En chirurgie de revascularisation myocardique,
- V - MATERIEL, PROTOCOLE, et METHODE
 - 1 - Matériel,
 - 2 - Protocole,
 - 3 - Méthode,
- VI - RESULTATS
 - 1 - Exposé des résultats,
 - 2 - Analyse des résultats,
- VII - DISCUSSION
 - 1 - Etude chronologique,
 - 2 - Etude morphologique de la courbe,
 - 3 - Etude de la surface,
- VIII- CONCLUSION

A B R E V I A T I O N S

- A.D.P. : Adénosine diphosphate,
- A.T.P. : Adénosine triphosphate,
- C.K. ou C.P.K. : A.T.P. : créatine phosphotransférase
(E.C. 2.7.3.2.),
ou créatine kinase,
ou créatine-phosphokinase,
- C.E.C. : Circulation extra-corporelle,
- E.C.G. : Electrocardiogramme,
- F.V. : Fibrillation ventriculaire,
- G6 P.D.A. : Glucose 6 phospho déhydrogénase,
- G.O.T. : Aspartate aminotransférase, (E.C. 2.6.1.1.)
ou Glutamique-oxalacétique transaminase.
- L.D.H. : Lacticodéhydrogénase (E.C. 1.1.1.27),
- T.A.P. : Tachyarythmie paroxystique,
- T.S.V. : Tachyarythmie supraventriculaire,
- T.V. : Tachycardie ventriculaire,
- V.C.G. : Vectocardiographie,
- V.G. : Ventricule gauche.

I - INTRODUCTION

L'infarctus du myocarde représente une complication importante de la chirurgie de revascularisation myocardique. La plupart des statistiques évaluent ce risque entre 15 et 20 % avec des chiffres extrêmes allant de 5 à 40 % (63, 56, 82, 69) ce qui d'emblée pose le problème du diagnostic per et post-opératoire immédiat de cette complication. La mortalité de ces nécroses post-opératoires atteint jusqu'à 14 % dans certaines séries (82). Leur diagnostic par les moyens conventionnels est souvent difficile, aussi avons nous été amenés, ainsi qu'un certain nombre d'équipes à nous intéresser au dosage de l'isoenzyme M.B. de la créatine-kinase (E.C. 2.7.3.2. - A.T.P. : créatine phosphotransférase) dans le but de savoir s'il permet un diagnostic fiable et précoce de lésion myocardique dans les phases per et post-opératoires immédiates.

II - PATHOGENIE de l'INFARCTUS du MYOCARDE en CHIRURGIE de REVASCULARISATION MYOCARDIQUE :

1 - Rappel sur les indications de pontages coronariens

Un pontage coronarien peut être réalisé dans plusieurs conditions :

- Le plus souvent dans certains cas d'angine de poitrine,
- Dans les coronaropathies entraînant une insuffisance cardiaque par dysfonctionnement mécanique (C.I.V. anévrysme du V.G. post infarctus) ceci en plus de la réparation de la lésion mécanique,
- Dans les coronaropathies provoquant des troubles du rythme graves et rebelles au traitement du fait de l'existence d'une plaque akinétique ou d'un anévrysme du V.G., ceci en plus de la résection ou section de la plaque ou de l'anévrysme.

Dans notre étude, seuls les malades relevant de la première catégorie nous intéressent. L'indication chirurgicale est posée après une double sélection :

- Clinique :

- . Angor invalidant,
- . Angor rebelle au traitement,
- . Syndrome de menace,
- . Syndrome de Prinzmetal,

- Angiographique :

- . Coronaropathie montrant une ou plusieurs lésions et l'état du lit d'aval,
- . Ventriculographie montrant la qualité de la fonction ventriculaire gauche.

2 - Rappel physiopathologique

Il y a souffrance du myocarde chaque fois qu'il y a un déséquilibre entre apport et consommation en oxygène : ceci de façon brutale, importante et durable.

2.1. - Apport

L'apport en oxygène au niveau du myocarde est régi par la formule :

$$\text{Apport en O}_2 = Q \times dt \times k$$

Il dépend donc du débit $Q \times dt$ calculé approximativement par la formule d'HAGEN-POISEUILLE

$$Q \times dt = \frac{\pi}{8} \times \frac{\Delta P \times R^4}{L \times \eta} \times dt$$

et qui fait intervenir :

- le gradient de pression diastolique aortique et intramurale (ΔP),
- le rayon du vaisseau coronaire (R),
- la durée de la diastole (dt),
- la viscosité sanguine (η),

et d'une constante K qui représente la quantité d'oxygène libérée par ml de sang, dépendant du taux d'hémoglobine et de sa courbe de dissociation et du pourcentage d'extraction d'oxygène par le myocarde.

2.2. - Consommation

Les facteurs qui règlent la consommation en oxygène du myocarde sont :

- La pression transmurale : $T = \frac{P \times r}{2 \times e}$ qui dépend elle-même :.
 - . de la pression intracavitaire, fonction de la postcharge (P),
 - . du rayon du ventricule, fonction de la précharge (r),
 - . de l'épaisseur de la paroi ventriculaire (e),
- l'inotropisme fonction de la concentration en Ca^{++} et catécolamines au niveau du myocarde,
- la fréquence cardiaque.

2.3. - Facteurs de déséquilibre

Ils entraînent soit une diminution de l'apport, soit une augmentation de la consommation en oxygène.

2.3.1. - Facteurs entraînant une diminution de l'apport

- . Choix d'un greffon mammaire trop grêle,
- . "Twist" d'un greffon veineux,
- . Point sténosant la coronaire au niveau de l'anastomose,
- . Implantation d'un greffon sur un lit d'aval trop grêle.

Toutes ces causes favorisant une thrombose du greffon, mais aussi :

- . Difficultés chirurgicales (abord d'une artère coronaire difficile, découverte d'une artère coronaire athéromateuse ...) entraînant une augmentation du temps de C.E.C. et de clampage aortique,
- . STEAL syndrome où par le fait de modifications de pression entraînées soit par l'implantation du greffon (STEAL syndrome anatomique) soit par l'utilisation de drogues vasoplégiques, tel que le Nitroprusiate ou la Phentolamine (STEAL syndrome iatrogène) (56) peut se créer un détournement de sang et la constitution d'une nécrose,
- . Hypotension artérielle,
- . Bradycardie extrême,
- . Temps de recirculation myocardique ménagé entre deux clampages pour réaliser les anastomoses distales insuffisants,
- . Vasoconstriction coronaire.

2.3.2. - Facteurs entraînant une augmentation de la consommation :

- . Arrêt brutal d'un traitement bloqueur (effet rebond),
- . Crise hypertensive prolongée,
- . Protection analgésique insuffisante,
- . Hyperthermie,
- . Frissons,
- . Froid.

2.3.3. - Causes mixtes

- . Hypothermie trop modérée,
- . Tachycardie importante et prolongée,
- . Fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire prolongée entraînant une diminution de l'apport et une augmentation de la consommation en oxygène.

2.3.4. - Remarque

Il faut noter que ces perturbations doivent être brutales et durables pour induire la constitution d'une nécrose myocardique.

2.3.5. - Conclusion

En conclusion à ce chapitre on peut dire que les causes de la constitution d'une nécrose myocardique per et post-opératoire sont multiples tant chirurgicales qu'anesthésiques et l'on ne saurait trop insister sur l'importance de la protection myocardique per et post-opératoire immédiate.

2.1.2. - Les aspects de nécrose (onde Q)

Pouvant être masqués dans certains cas :

- . Troubles de conduction (B.B.G.),
- . Localisation postérieure,

Non significatifs :

- . Onde Q positionnelle,

De pseudonécrose :

- . Myocardiopathie (obstructive ou non)
- . Rétrécissement aortique.

2.2. - Dans le cas de la chirurgie cardiaque

Outre les causes d'erreurs déjà citées, se surajoutent :

- Des troubles de la repolarisation pouvant être rattachés à la péricardectomie ou à une réaction péricardique,
- Des changements positionnels du coeur entraînant une modification de l'axe électrique,
- Une évolution électrique particulière avec parfois une onde Q transitoire : installation d'un nouvel équilibre électrique (10) ou onde Q d'apparition brutale dès la période per opératoire dont on ne sait si elle est ou non le témoin d'une nécrose.

2.3. - Remarque

Néanmoins malgré ces inconvénients il demeure l'élément de base du diagnostic étant donné qu'associé à la clinique on ne note pratiquement pas de faux positifs en dehors de la chirurgie cardiaque, selon WAGNER et Coll. rapporté par LEVY. Aussi l'avons nous choisi comme examen de référence dans notre étude.

3 - La Vectocardiographie (31, 49,)

3.1. - En dehors de la chirurgie cardiaque

Elle améliore le diagnostic de l'infarctus du myocarde étant un examen fiable à 82 %. (31)

Toutefois elle se heurte aux mêmes difficultés que l' E.C.G.

3.1.1. - Aspects d'ischémie-lésion

Leurs interprétations se heurtent aux mêmes difficultés que lors d'un examen électrocardiographique.

3.1.2. - Aspects de nécrose :

Le vectocardiogramme ne permet pas ou peu la différenciation entre l'infarctus vrai et les ondes Q de pseudo-nécrose.

En outre, il persiste certaines difficultés en cas de B.B.G. associé.

Par contre le V.C.G. est beaucoup plus fiable, en ce qui concerne l'infarctus de localisation postérieure ou latérale haute, que l'E.C.G. Il permet aussi l'élimination des ondes Q positionnelles.

3.2. - Dans le cas de chirurgie cardiaque

Le V.C.G. est peu utilisé car on se heurte à des difficultés liées au positionnement des électrodes dues au pansement et à la position du malade. D'autre part cet examen n'est pas facilement obtenu dans les services de soins intensifs post-opératoire.

4 - La Cartographie épicaudique (35, 36, 117, 118)

4.1. - En dehors de la chirurgie cardiaque

Cet examen permet de dépister les ondes Q dès la 2ème heure après la constitution d'une nécrose (117), les signes se complétant progressivement en 12 heures.

4.2. - Dans le cas de la chirurgie cardiaque

Cet examen a été utilisé en per-opératoire pour le repérage des foyers d'excitation ou des faisceaux de conduction aberrants dans les cas de troubles du rythme menaçants et rebelles au traitement médical.

Il n'est pas utilisé en chirurgie coronaire étant données les difficultés auxquelles on se heurte du fait du pansement thoracique.

5 - La Scintigraphie (16, 59, 74, 132)

Parmi les autres examens paracliniques, la scintigraphie au technitium 99 a été proposée. Nous n'en avons pas l'expérience. Selon certains auteurs elle permettrait la localisation de la zone infarctée (16), ceci étant contesté par d'autres (74), mais ne permettrait pas de juger de l'étendue de la nécrose.

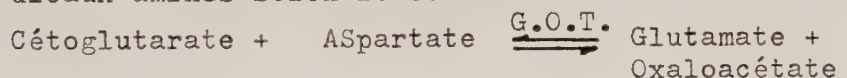
De plus il existe un certain nombre de faux positifs (16, 74). De grands espoirs, dans l'avenir sont fondés sur l'avènement de la scintigraphie tridimensionnelle qui pourrait représenter un examen de choix dans le diagnostic de l'infarctus péri-opératoire (74). Néanmoins il convient de noter le coût très élevé de cet examen.

6 - L'enzymologie

Avant d'en envisager l'étude il convient de rappeler que le dosage d'une enzyme à un moment donné n'est que le résultat de sa libération diminué de sa disparition hors du sérum.

6.1. - L'Aspartate Aminotransférase (E.C. 2.6.1.1. - G.O.T.)

Elle catalyse la réaction de transfert des radicaux aminés selon le schéma :



Elle se localise principalement au niveau du cœur, du foie, mais aussi au niveau du muscle squelettique, du cerveau, du rein, sans oublier les traces que l'on trouve dans le pancréas, le poumon, les érythrocytes.

6.1.1. - En dehors de la chirurgie cardiaque

Normalement présente dans le sérum à des taux de 8 à 40 m UI/ml elle voit son activité considérablement augmenter lors de la constitution d'une nécrose myocardique. Cette activité augmente dès la 6ème heure pour atteindre un maximum allant de 70 m UI/ml à 600 m UI/ml (valeurs données selon les normes françaises, soit à 25°C), voir plus en vingt quatre à quarante huit heures, le retour à la normale se faisant en cinq jours environ.

Cependant un certain nombre d'autres atteintes peuvent entraîner son augmentation : hépatique, musculaire, cérébrale. Il en est de même de certains traitements (opiacés, anticoagulants), de certains examens (cathétérisme, angiographie).

D'autre part dans certains cas (bas débit atteinte hépatique) cette élévation peut être retardée, moins ample, plus prolongée.

A noter qu'il existe aussi selon certains auteurs un certain nombre de faux positifs particulièrement dans les infarctus atypiques, alors que dans les infarctus typiques elle a une sensibilité de 100 %.
(46).

6.1.2. - En cas de chirurgie cardiaque

L'utilisation de cette enzyme en chirurgie de revascularisation myocardique est de maniement difficile dans le diagnostic de l'infarctus per et post-opératoire immédiat.

La libération de l'enzyme est due :

- au traumatisme musculaire du fait de l'opération,
- à un arrêt cardiaque,
- à des troubles du rythme,
- aux accidents cérébraux post-C.E.C.

6.2. - La Lacticodéhydrogénase : (E.C. 1.1.1.27)
(L.D.H.) (38, 69)

Elle catalyse la réaction de transfert de l'hydrogène au niveau de la dernière étape de la glycogénolyse musculaire anaérobie selon le schéma :



Elle se localise essentiellement au niveau du coeur, du foie, du muscle squelettique, du rein et à un moindre degré au niveau du pancréas, du poumon, des érythrocytes, des lymphocytes.

6.2.1. - En dehors de la chirurgie cardiaque

Présente normalement dans le sérum à des taux pouvant atteindre 180 m UI/ml elle s'élève en cas d'infarctus du myocarde dès la 8^{ème} heure pour atteindre des taux supérieurs à 800 m UI/ml entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure ; le retour à la normale se faisant en 10 à 14 jours.

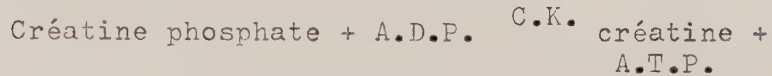
L'activité de cette enzyme s'élève dès que l'un des organes au niveau duquel elle se trouve est atteint, ce qui fait que sa spécificité cardiaque n'est pas parfaite puisqu' aussi bien une atteinte hépatique pancréatique, musculaire ou rénale entraîne son augmentation ainsi qu'une hémolyse ou tout processus tumoral.

6.2.2. - En cas de chirurgie cardiaque

Son utilisation en chirurgie cardiaque de revascularisation n'est guère possible dans le diagnostic d'un infarctus per et post-opératoire immédiat étant donné le traumatisme musculaire chirurgical et l'hémolyse consécutive à la C.E.C.

6.3. - L'A.T.P. : créatine-phosphotransférase
(E.C. 2.7.3.2.) (C.K.) (38, 69)

Elle catalyse la réaction :



c'est donc une enzyme de transfert de phosphates riches en énergie.

Elle se localise essentiellement au niveau du muscle squelettique, du cerveau et du coeur. On en trouve des traces au niveau du rein et du foie.

6.3.1. - En dehors de la chirurgie cardiaque

Elle est normalement présente à des taux de 30 à 50 m UI/ml dans le sérum.

Au cours de l'infarctus du myocarde on a une élévation de la C.K. dès la 2ème heure avec un maximum à 500 m UI/ml ou plus à la 24ème heure. Le retour à la normale se faisant dès la 72ème heure et au plus tard le 5ème jour. (38)

Outre l'infarctus du myocarde, toute atteinte musculaire même minime entraîne son augmentation de même lors de lésion cérébrale (58). A noter aussi que toute perturbation hémodynamique fausse les résultats par le retentissement que l'on a sur les autres organes. Le même phénomène se produit avec un traitement digitalique (132).

6.3.2. - En cas de chirurgie cardiaque

On voit donc que cette enzyme ne peut être utilisée de façon fiable en chirurgie cardiaque étant donné que sa principale source est musculaire et le traumatisme chirurgical suffit à expliquer son augmentation, celle-ci étant encore majorée par l'atteinte cérébrale parfois observée après C.E.C.

6.4. - Les Isoenzymes

6.4.1. - Isoenzymes de la L.D.H. (69, 38)

La mise en évidence des isoenzymes de la L.D.H., résultant de l'association de deux peptides fondamentaux H et M de façon à réaliser des tétramères, a apporté de grands espoirs dans le diagnostic d'infarctus du myocarde en chirurgie cardiaque, deux de ces isoenzymes L.D.H.₁ et L.D.H.₂ (dénomination anglo-saxonne) présentent une spécificité myocardique. La L.D.H.₁ s'élève particulièrement dans le cas de nécrose myocardique et entraîne une inversion du rapport L.D.H.₁/L.D.H.₂, la fraction sérique L.D.H.₂ étant normalement la plus importante. Cependant, outre le fait qu'une insuffisance cardiaque peut perturber ce résultat, le rapport L.D.H.₁/L.D.H.₂ est modifié en cas d'hémolyse (2, 38), ainsi que lors des troubles rénaux. On voit donc que l'utilisation des isoenzymes de la L.D.H. ne présente pas un intérêt majeur en chirurgie cardiaque de revascularisation (bien que certains auteurs semblent penser le contraire (14)) étant donné que toute intervention du fait de la C.E.C. s'accompagne d'une certaine hémolyse.

6.4.2. - Isoenzymes de la C.K.

La mise en évidence des isoenzymes de la L.D.H. a posé le problème de l'existence ou non d'isoenzymes de la C.K. On a ainsi mis en évidence il y a une dizaine d'années 3 fractions de la C.K. correspondant à l'association sous forme de dimère, de 2 sous-unités : M et B (129) :

- Une fraction M.M. d'origine musculaire,
- Une fraction M.B. d'origine cardiaque,
- Une fraction B.B. d'origine neurologique.

Différentes méthodes de dosage ont été proposées par la suite, comme nous le détaillerons dans un chapitre ultérieur.

On voit que parmi les 3 isoenzymes de la C.K., une, la fraction M.B. semble présenter un intérêt dans le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde.

Nous allons essayer dans le chapitre qui suit de préciser cet intérêt, d'abord sur le plan médical puis sur le plan de la chirurgie de revascularisation myocardique qui nous intéresse plus précisément.

Répartition des isoenzymes de la créatine-
kinase dans l'organisme

d'après PFLEIDERER et SOBEL (55, 108)

Organe	:	Valeurs en U/g de tissu							
	:	C.K.	Totale	:	C.K. - M.M.	:	C.K. - M.B.	:	C.K. - B.B.
Muscles du squelette	:	3.000	:	3.000	:	0	:	0	
Myocarde	:	700	:	600	:	100	:	0	
Cerveau	:	200	:	0	:	0	:	200	
Estomac-Intestin	:	150	:	0	:	0	:	150	
Poumon	:	15	:	10	:	0	:	5	
Rein	:	10	:	1	:	0	:	9	
Utérus	:	10	:	2	:	2	:	6	
Aorte	:	5	:	4	:	1	:	0	
Foie	:	3	:	0	:	0	:	3	
Pancréas	:	2	:	1	:	0	:	1	

IV - INTERET de l'ISOENZYME M.B. de la C.K.

1 - En dehors de la chirurgie cardiaque

Du fait de sa spécificité de nombreux auteurs se sont intéressés au dosage de l'isoenzyme M.B. de la C.K. Ces travaux ont mis en évidence plusieurs éléments.

1.1. - Apparition et pourcentage de C.K. - M.B.

Cette fraction n'existe qu'à l'état de trace dans le sérum du sujet indemne, représentant au plus 3 % du taux total de C.K. selon les auteurs (38, 77, 131) aussi sa seule présence témoigne t-elle d'une agression myocardique, nécrose ou ischémie sévère (38, 41, 89, 96, 112). Lors de la constitution d'un infarctus du myocarde elle apparait dès la 3ème heure après le début de la symptomatologie douloureuse avec un pic survenant à la 24ème heure le retour à la normale s'effectuant entre la 48ème et la 72ème heure (38). Les valeurs atteintes sont de l'ordre de 15 à 25 % pouvant atteindre 44 % pour SHELLE et SOBEL, du taux total de C.K. (108, 121). Pour d'autres ce taux ne dépasse jamais 40 % (38) quoiqu'il en soit en cas de nécrose le pourcentage n'est jamais inférieur à 4 % (131) et le plus souvent supérieur à 6 % (87).

Le nombre de faux positifs est faible : 1 % selon WAGNER et Coll. rapporté par LEVY (69) VARAT trouvant des chiffres comparables (96), alors qu'avec le dosage de la C.K. totale le taux de faux positif atteint 15 % selon ces mêmes auteurs et 9 % selon d'autres (70).

La précocité d'apparition de cette isoenzyme ainsi que le faible taux de faux positifs font d'elle un élément de valeur dans le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde.

1.2. - Calcul du taux de C.K. - M.B. libéré par le myocarde

Le principe du calcul repose, comme l'ont montré SOBEL, SHELLE et Coll. (108, 120, 121) sur le fait que le taux sérique instantané de C.K. - M.B. après un infarctus du myocarde est dû à deux phénomènes compétitifs :

- libération de la C.K. - M.B. dans la circulation en fonction du temps : $f(t)$,

- Disparition de C.K. - M.B. du sérum selon une décroissance monoexponentielle.

Si k_d = coefficient de disparition du sérum, sa valeur est $0.002 \pm 0.0001 \text{ mn}^{-1}$,

Si E = concentration enzymatique en m UI /ml à l'instant t ,
 t = temps après le début de l'infarctus,

On peut écrire :

$$\begin{aligned} dE/dt &= f(t) - k_d E \\ \text{et } f(t) &= dE/dt + k_d E \\ \text{ainsi } \int_0^t f(t) dt &= \int_0^t (dE/dt + k_d E) dt \end{aligned}$$

La valeur de cette intégrale représente la quantité totale de C.K. libérée par le myocarde dans 1 ml de sérum.

Si ED représente l'espace de diffusion de la C.K. M.B. on a, si la quantité de C.K. - M.B. libérée par le myocarde est C.K. - M.B._r :

$$\text{C.K. - M.B.}_r = \int_0^t f(t) dt \times (ED)$$

Il faut signaler que le k_d calculé par SHELL et SOBEL est en fait variable avec chaque individu comme l'a montré NORRIS (90)

On constate que C.K. - M.B._r est indépendant de la vitesse de libération de l'enzyme par les cellules myocardiques lésées : cette intégrale tend vers une valeur constante obtenue lorsque le taux de C.K. - M.B. libéré dans la circulation, est égal à la destruction de cette iso-enzyme.

Ce calcul est intéressant car il permet selon SHELL et SOBEL et Coll. d'apprécier la taille de la nécrose.

1.3. - Appréciation de la taille de la nécrose

Cette appréciation a d'abord été réalisée à partir du taux total de C.K. par SHELL, SOBEL et Coll. (120, 122).

Si C.K.D. = quantité total d'enzyme libérée
d'un myocarde ischémié en UI,
C.K.N. = concentration normale d'un myo-
carde sain en UI/g,
C.K.I. = concentration en C.K. au centre
de la région infarctée en UI/g,

On peut écrire :

$$\text{Taille infarctus (en gr)} = \frac{\text{CKD}}{\text{CKN} - \text{CKI}}$$

Or C.K.D. = C.Kr/0.3 (car il a été démontré
chez le chien que seul 30 % de l'activité
enzymatique perdue par le myocarde est libéré
dans la circulation sanguine, le reste subis-
sant une dégradation locale.)

De même on a démontré que C.K.N. - C.K.D. =
75 % de C.K.N.

La taille de l'infarctus est donc proportion-
nelle à la quantité de C.K. libérée par le
myocarde soit :

$$\text{T.I.} = K \text{ CK}_r = K \int_0^t f(t) dt \text{ avec :}$$

$$K = \frac{P \times (\text{ED})}{D \times ((\text{CKN}) - (\text{CKD}))} = 4.5 \times 10^{-1} P$$

P = Poids du sujet en kg

D = Fraction perdue par le myocarde

On peut donc écrire :

$$\text{T.I.} = P \times K' \times \int_0^t f(t) dt.$$

Si l'on veut utiliser l'isoenzyme M.B. de la C.K.
pour le calcul de la taille de la nécrose, il
faut admettre que la quantité de C.K. - M.B. libé-
rée par le myocarde représente une fraction cons-
tante K₀ du taux total de C.K. d'origine myocardi-
que.

$$\text{T.I.} = \frac{K}{K_0} \times \text{C.K.} - \text{M.B.}_r$$

C'est ce qu'ont admis SHELL et SOBEL pour leur
calcul.

Cette appréciation de la taille de la nécrose a été
confirmée par de nombreux auteurs (11, 52, 62, 75, 98)
Ils se sont particulièrement intéressés au calcul
réalisé avec l'isoenzyme M.B. de la C.K., néanmoins
comme le montrent SHELL, SOBEL, et COLL. (101, 108, 121)
l'utilisation de l'isoenzyme M.B. n'est intéressante
qu'en cas d'infarctus compliqué.

Dans ce cas les calculs, si on utilise les C.K. totales peuvent être entachés par des C.K. d'autres provenances. En cas d'infarctus non compliqué l'utilisation des C.K. totales est suffisante.

1.4. - Cas particuliers

1.4.1. - Le choc

Les études réalisées en cas de choc montrent que seul le choc cardiogénique entraîne une augmentation de la fraction M.B. de la C.K. ; cette augmentation étant plus élevée et plus durable que lors d'un infarctus non compliqué (45).

1.4.2. - Cardioversion et cathétérisme

Lors de manoeuvre de cardioversion on ne note qu'une faible augmentation de la fraction M.B. même lorsque la manoeuvre est répétée. Cette élévation ne masque jamais l'apparition d'une nécrose (28). A noter que nous parlons de cardioversion externe.

Le cathétérisme quant à lui n'entraîne aucune augmentation de la fraction M.B. de la C.K. (102, 106).

On voit donc que l'isoenzyme de la C.K. d'origine cardiaque présente un grand intérêt pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde particulièrement dans les formes compliquées avec retentissement sur les autres organes. Cela a amené nombre d'auteurs à essayer d'utiliser ce dosage pour le diagnostic de l'infarctus en chirurgie de revascularisation myocardique où l'interprétation des examens est difficile.

2 - En chirurgie de revascularisation myocardique

2.1. - Apparition de la C.K. - M.B.

Pour l'ensemble des auteurs la fraction M.B. de la C.K. apparait de façon fréquente après pontage coronaire (14, 21, 59, 63, 65, 71, 80, 98, 103).

Certains auteurs notent une différence suivant le nombre de pontages: le taux de C.K. libérée augmentant avec le nombre de pontages (65). Il en est de même avec la durée de la C.E.C. (63). Les chocs internes donnés pour défibriller le coeur ne semblent pas non plus entraîner d'augmentation significative du taux de C.K. - M.B.

2.2. - Appréciation des résultats obtenus suivant les auteurs

Si certains auteurs trouvent que l'utilisation des C.K. - M.B. est intéressante dans le diagnostic d'infarctus péri-opératoire (21) beaucoup d'autres insistent sur la nécessité de s'aider d'autres examens afin d'en préciser la signification (59,71,80,98). Ils conseillent en particulier l'utilisation de la scintigraphie, celle-ci étant réalisée d'une part en pré-opératoire et d'autre part en post-opératoire, afin d'éliminer d'éventuel faux positifs (59,71). D'autres trouvent que l'électrocardiogramme a tendance dans le cas de la chirurgie de revascularisation à sous estimer l'incidence des infarctus péri-opératoire alors qu'au contraire la fraction M.B. de la C.K. entraîne volontiers une sur-estimation (98). Enfin pour d'autres, le traumatisme cardiaque consécutif à la mise en place des canules de la C.E.C., à l'arrêt cardiaque, ne permet pas d'interpréter d'une façon significative l'augmentation de la C.K. - M.B. (59, 14).

2.3. - Estimation de la taille de la nécrose

Du fait de l'existence d'un traumatisme opératoire on ne peut utiliser bien évidemment le taux total de C.K., quant à l'utilisation de la C.K. - M.B. elle ne permet pas non plus une appréciation fiable de la taille de la nécrose étant donné le traumatisme cardiaque lié à l'intervention. (21)

On voit donc que l'utilisation de la C.K. - M.B. dans les diagnostics des infarctus per et post-opératoires entraîne la publication de résultats divergents.

Aussi allons nous essayer au cours de cette étude de mieux cerner le problème et de voir s'il existe une corrélation entre les altérations cardiographiques et l'augmentation de la C.K.-M.B.

V - MATERIEL, PROTOCOLE et METHODE

1 - Matériel

La population étudiée correspond à des malades opérés à l'hôpital cardiovasculaire de LYON, d'un ou plusieurs pontages aorto-coronaires, entre Octobre 1976 et Mai 1978. Cependant un nombre important de patients a été exclu de cette étude, leurs dossiers étant incomplets et inutilisables (sujets à qui il manquait un E.C.G. durant les 48 premières heures ou plus d'un prélèvement sanguin).

Nous avons donc finalement retenu 104 sujets, soit 6 femmes et 98 hommes dont l'âge moyen est de 52 ans avec des valeurs extrêmes de 36 ans et 68 ans. Ceci correspond à la réalisation de 106 pontages veineux saphènes et 45 pontages mammaires internes soit au total 151 pontages.

Dans les antécédents de ces malades on retrouve dans 33 cas un infarctus, 3 cas deux infarctus, 31 cas une hypertension artérielle, 9 cas un diabète, 2 cas un trouble du rythme.

Pour l'ensemble des sujets sélectionnés nous avons réalisé une narconeuroleptanalgie :

- A l'induction la narcose a été réalisée dans la majorité des cas avec du C.T. 1341 et exceptionnellement avec du Pentobarbital. Le neuroleptique utilisé a été le Dropéridol (celui-ci étant injecté en deux fois en début d'anesthésie). L'analgésie a été induite soit avec de la Phénopéridine, soit avec du Fentanyl. La curarisation a été obtenue avec des Pachycurares : Pavulon pour la plupart des cas, exceptionnellement D.tubocurarine.
- L'entretien de l'anesthésie a été réalisé par le mélange N_2O/O_2 à 50 %. Le maintien de l'analgésie et de la curarisation étant assuré par des réinjections répétées de l'analgésique et du curare employés.
- La C.E.C. a été réalisée par l'emploi d'oxygénateur à bulle type VARIFLO, et dans quelques cas avec des oxygénateurs à membrane. Sa durée a été en moyenne de $70 \text{ mn} \pm 26 \text{ mn}$. A noter cependant que 18 malades ont eu un temps de C.E.C. supérieur à 96 mn.

La pression de perfusion durant la C.E.C. a été en moyenne de 76 mm Hg avec des valeurs extrêmes de 65 à 99 mm Hg.

La défibrillation du cœur a été obtenue par des chocs internes, d'intensité 15 ou 20 joules.

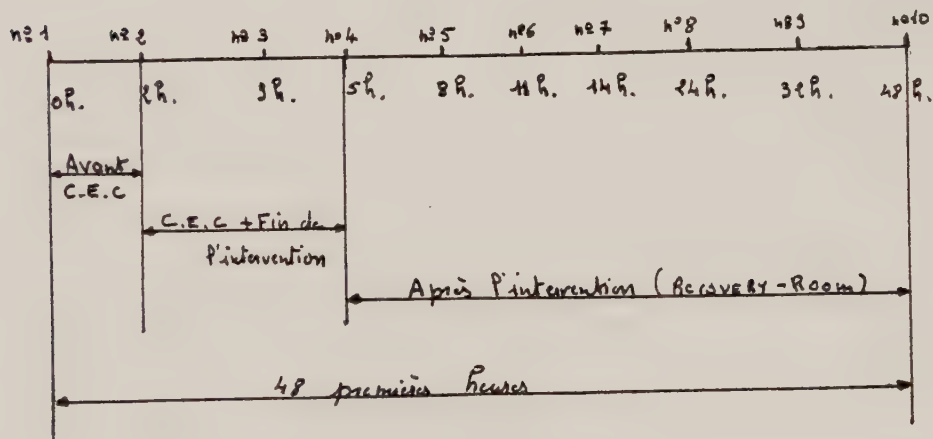
Nous exposons dans les tableaux qui suivent, la population étudiée ainsi que les éléments caractérisant chaque intervention et les suites opératoires immédiates. Cette population est déjà présentée, classée suivant les critères électrocardiographiques retenus lors de la méthode d'analyse des E.C.G. (Aucune modification significative, infarctus incertains, ischémie lésion, infarctus certains) ceci permettant lors des tableaux ultérieurs de se rapporter, suivant le numéro d'ordre donné dans chaque catégorie, aux malades, à ces tableaux initiaux.

2 - Protocole

A l'ensemble des sujets entrant dans cette étude on a pratiqué un certain nombre de prélèvements sanguins afin de doser le taux de C.K. - M.B. et le taux total de C.K. Ils ont eu aussi des E.C.G. de façon répétée.

2.1. - Prélèvements sanguins

Durant les 48 premières heures on a pratiqué 10 dosages répartis de la manière suivante :



- n° 1 : avant l'induction anesthésique correspondant au prélèvement effectué à l'heure 0,
- n° 2 : avant le départ de la C.E.C. (canules en place) correspondant au prélèvement effectué à la 2ème heure,
- n° 3 : après une heure de C.E.C. ou à la fin de la C.E.C., correspondant au prélèvement effectué à la 3ème heure,

Légende explicative des tableaux exposant
la population étudiée

- P.V. : nombre de pontages veineux,
- P.M. : nombre de pontages mammaires,
- P.T. : nombre de pontages total,
- I. : nombre d'infarctus relevé dans les antécédents.
- H.T.A. : Hypertension artérielle relevée dans les antécédents (0 = non, 1 = oui),
- D. : Diabète (0 = non, 1 = oui),
- Rythme : Trouble du rythme relevé dans les antécédents, (0 = non, 1 = oui),
- C.E.C. : Temps de C.E.C.,
- P. Perf. : Pression moyenne de perfusion durant la C.E.C.,
- Défib. : Nombre de chocs de défibrillation per-opératoire (0 = inférieur à 3, 1 = défibrillation spontanée, 2 = nombre de chocs supérieur à 3),
- Sortie de C.E.C. :
 Astimulant (0 = non, 1 = oui)
 tonicardiaque (0 = non, 1 = oui)
- Difficultés opératoires :
 - 1 = Déchirure oreillette D ou G et/ou V. Cave,
 - 2 = Déchirure aorte,
 - 3 = Hémorragie à la pointe du V.G.,
 - 4 = Suture du myocarde V.,
 - 5 = Suture du myocarde A.,
 - 6 = Hémostase par points supplémentaires,
 - 7 = Massage cardiaque interne,
 - 8 = Embolie gazeuse coronaire.
- Incidents post-C.E.C. :
 - 1 = Hémorragie,
 - 2 = Arrêt cardiaque, (tracé plat)
 - 3 = Fibrillation,
 - 4 = T.V.,
 - 5 = Arrêt circulatoire,
 - 6 = Autre.

- Post-opératoire :

Bas débit : 0 = non, 1 = oui,

Trouble du rythme :

1 = T.A.P.,

2 = T.S.V. (sauf jonctionnelle),

3 = Rythme jonctionnel,

4 = Flutter,

5 = T.S.V. sinusale (Bouveret),

6 = T.V.,

7 = F.V.,

8 = Tachycardie à complexes larges,

9 = Tachycardie à complexes fins,

10 = Autre diagnostic impossible.

Stimulant (0 = non, 1 = oui)

tonicardiaque (0 = non, 1 = oui).

GRUPE I - Las de modificaciones eléctricas significativas (suite)

Age	P.V	P.M	P.T	I	H.T.A	D	Rythme	C.F.C	P.perl	Déf.th	Sortie de C.F.C.		Incidents	Post opératoire			
											Asstimu. lents	Tonicar. diaques		Bas débit	Trouble du Rythme	Asstimu. lents	Tonicar. diaques
21	56	1	2	0	1	0	0	115	90	0	0	0	0	0	0	0	0
22	53	2	2	0	0	0	0	74	90	1	0	0	0	0	0	0	0
23	48	1	2	1	0	0	0	135	80	0	0	0	0	0	0	0	0
24	50	0	0	1	0	0	0	43	70	0	0	0	0	0	0	0	0
25	44	0	1	0	0	0	0	55	80	1	0	0	0	0	0	0	0
26	46	2	2	0	0	1	0	72	80	0	0	0	0	0	0	0	0
27	54	2	2	0	0	0	0	66	70	0	0	0	0	0	0	0	0
28	45	1	1	2	0	0	0	70	80	1	0	0	0	0	0	0	0
29	50	2	2	0	1	1	0	90	80	0	0	0	0	0	0	0	0
30	62	0	1	0	1	1	0	33	70	0	0	0	0	0	0	0	0
31	49	2	2	0	0	0	1	100	90	2(3)	1	0	0	0	0	0	0
32	50	1	2	1	1	0	0	83	75	0	0	0	0	0	3	0	0
33	57	1	2	0	0	0	0	113	70	0	0	0	0	0	1	0	1
34	63	0	1	0	0	1	0	70	80	0	0	0	0	0	0	0	0
35	40	1	1	0	0	0	0	30	60	0	0	0	0	0	0	0	0
36	49	1	1	1	0	1	0	69	70	0	0	0	0	0	0	0	0
37	54	1	1	1	0	0	0	54	85	0	0	0	0	0	0	0	0
38	56	1	1	0	1	0	0	50	65	0	0	1	0	0	0	0	0
39	42	1	1	1	0	0	0	90	75	0	0	0	0	0	0	0	0
40	65	1	1	0	0	0	0	61	65	0	0	0	0	0	0	0	0

GROUPE I - Pas de modifications électriques significatives (suite)

Age	P.V	P.M	P.T	I	H.T.A	D	Rythme	P.perf.	Déf.b.	Sortie de C.E.C.		Difficultés opératoires	Incidents post C.E.C.	Post opératoire			
										β.stimu. lents	Tonicar. diagues			Bas dabit	Trouble rythme	β.stimu. lents	Tonicar. diagues
41	54	1	0	1	0	0	0	84	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	50	1	0	1	0	0	0	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	50	2	0	2	0	0	0	65	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	59	2	0	1	1	0	0	86	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	44	2	1	1	2	0	0	116	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	50	0	1	1	0	0	0	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	50	0	1	1	1	0	0	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	62	0	1	1	0	1	0	20	1	0	0	0	0	0	0	0	0
49	57	1	0	1	0	1	0	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	46	2	0	2	0	0	0	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	53	1	0	1	0	0	0	60	1	0	0	0	0	0	0	0	0
52	34	1	1	2	0	0	0	59	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	61	2	0	2	0	0	0	79	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	45	1	0	1	0	0	0	39	0	0	0	0	4	0	0	0	0
55	54	0	1	1	0	0	0	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	44	2	0	2	0	0	0	84	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	66	0	1	1	0	1	0	28	1	0	0	0	0	0	0	0	0

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

GRUPE IV - Sujets ayant présenté un infarctus certain

Age	P.V	P.M.	P.T.	I	H.T.A	D	Rythme	C.F.C	P.perf.	Défib.	Sortie de C.C.C.		Difficultés opératoires	Incidents post C.C.C.	Post opératoire			
											β stimu- lants	Tonicar. diagues			Bas dabit	Trouble Rythme	β stimu- lants	Tonicar. diagues
1	61	1	2	1	1	0	0	103	85	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	55	0	1	1	0	0	0	39	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	52	1	2	1	1	1	0	86	80	2(10)	0	0	0	3	0	0	0	0
4	52	0	1	0	0	0	0	45	80	1	0	0	0	0	0	0	0	0
5	48	0	1	1	0	0	0	100	70	2(4)	0	0	6	4	0	0	1	0
6	67	2	3	2	0	0	0	130	80	2(5)	0	0	4	0	0	0	0	1
7	51	1	1	0	0	0	0	5	70	1	0	1	0	0	0	0	0	0
8	52	1	1	0	0	0	1	90	70	2(10)	1	0	0	3-4	1	7	1	0
9	42	1	1	0	0	0	0	65	75	0	0	0	0	3	0	0	0	0
10	58	0	1	1	0	0	0	49	70	1	0	0	0	4	0	0	0	0
11	43	1	2	0	0	0	0	112	70	0	0	0	6	0	0	0	0	0
12	54	1	1	1	0	0	0	95	85	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	64	0	1	0	0	0	0	55	75	0	0	0	6	0	0	0	1	0
14	44	1	2	0	0	0	0	78	90	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	66	1	1	1	0	0	0	90	80	0	0	0	6	0	0	0	0	0
16	49	2	2	0	1	0	0	79	80	0	0	0	0	0	0	5	0	0
17	60	1	2	1	0	0	0	90	80	2(3)	0	0	0	0	0	6	0	0
18	47	0	1	0	1	0	0	40	80	1	0	0	0	0	0	0	0	0
19	42	0	1	0	0	0	0	34	60	1	0	0	0	0	0	0	0	0

- n° 4 : prélèvement effectué au retour du bloc opératoire, correspondant au prélèvement effectué à la 5ème heure,
- n° 5 : prélèvement effectué 3 heures après le retour du bloc opératoire soit à la 8ème heure,
- n° 6 : prélèvement effectué 6 heures après le retour du bloc opératoire, soit à la 11ème heure,
- n° 7 : prélèvement effectué 9 heures après le retour du bloc opératoire soit à la 14ème heure,
- n° 8 : prélèvement effectué le lendemain de l'intervention à 8 h 30 mn, soit à la 24ème heure,
- n° 9 : prélèvement effectué le lendemain de l'intervention à 16 h 30 mn, soit 32 heures après le début de l'intervention,
- n° 10 : prélèvement effectué le surlendemain à 8 h 30 mn soit à la 48ème heure.

Les prélèvements ont été poursuivis pendant 5 jours mais ils sortent du cadre de cette étude.

2.2. - Les électrocardiogrammes

Il a été réalisé un E.C.G. en pré-opératoire pour chacun des malades entrant dans cette étude, au plus deux jours avant l'intervention.

Après chaque intervention les malades ont eu un E.C.G. dans les 3 premières heures après le retour du bloc opératoire. Dans les jours qui ont suivi chaque malade a eu, ce de façon journalière, un E.C.G. pendant 7 jours.

3 - Méthode

3.1. - Méthode de dosage

Cinq méthodes sont actuellement utilisées pour une estimation rapide et sûre de la fraction myocardique M.B. de la créatine kinase. Ce sont :

- l'électrophorèse,
- la chromatographie sur colonne,
- l'activation sélective d'une variété moléculaire,
- méthodes basées sur les différences de cinétique des isoenzymes

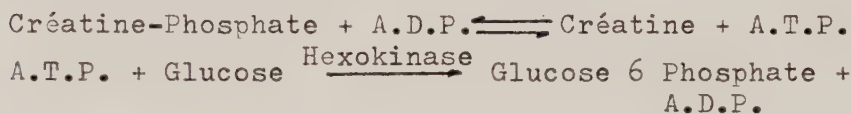
- l'inhibition d'un des monomères par une méthode immunologique.

Le choix entre les différentes méthodes est lié d'une part à la possession de l'appareillage, d'autre part le nombre d'examen à effectuer peut orienter le choix.

Nous décrivons rapidement le principe de ces méthodes et les critères qui nous ont fait adopter la méthode chromatographique.

A noter que de nombreux travaux portent sur la comparaison des méthodes.

Quoiqu'il en soit, quelle que soit la méthode de séparation, l'activité globale ou spécifique de chaque sous unité est évaluée selon le principe suivant schématisé par les réactions :



On sait en effet que la créatine kinase catalyse la phosphorylation réversible de la créatine, aux dépens de l'A.T.P. Le créatine-phosphate a un niveau énergétique supérieur à l'A.T.P. aussi, l'équilibre est en faveur de l'hydrolyse du créatine-phosphate. Il dépend également du pH (à pH 6.8, la réaction est 4 à 6 fois plus rapide dans ce sens que dans le sens de la phosphorylation de la créatine).

La méthode utilisée pour le dosage de la C.K. totale est optimisée (51) selon les recommandations de la Fédération Internationale de Chimie Clinique (51) pour mesurer une activité maximum. Les réactifs sont commercialisés par la firme BOEHRINGER. La technique est issue de la méthode décrite initialement par OLIVER (93) et modifiée par ROSALKI (114) : l'A.T.P. formé au cours de la réaction est mesuré à l'aide d'une enzyme auxiliaire (Hexokinase) et d'une enzyme indicatrice (Glucose 6 Phosphate déshydrogénase). La vitesse d'apparition du N.A.D.P.H. + H⁺ est suivie spectrophotométriquement par la mesure en continu de l'absorption à 340 nm sur spectrophotomètre BAUSH et LOMB (chaîne spectronic 400) et enregistrement simultané des cinétiques.

La composition du réactif est la suivante :

1) <u>Enzymes/coenzyme/ substrat/activateur</u>	Concentrations dans le mélange réactionnel
A.D.P.	2,0 mmole/l
A.M.P.	5,0 mmole/l
Diadénosine-penta- phosphate	10 μ mole/l
N.A.D.P.	2,0 mmole/l
Créatine-phosphate	30 mmole/l
H.K.	2,5 U/ml
G. 6P.-D.H.	1,5 U/ml
N-acétylcystéine	20 mmole/l
2) <u>Tampon/glucose</u>	
Tampon imidazole	0,1 mole/l ; pH 6,7
Glucose	20 mmole/l
Acétate de Mg	10 mmole/l

La variation d'extinction est suivie pendant 3 minutes, on calcule la moyenne ($\Delta E/mn$) et utilise cette valeur pour les calculs :

$$UI/l \text{ à } 25^{\circ}C = 4\,127 \times \frac{\Delta E/mn}{340 \text{ nm}}$$

Dans le cas d'activités supérieures à 1 000 unités internationales, le sérum est dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 grammes par litre.

Les taux usuels dans le sérum sont de 10 à 70 UI/l chez l'homme et 10 à 60 UI/l chez la femme (à 25°C).

3.1.1. - L'électrophorèse

La C.K. est un dimère formé par l'association de deux types de chaînes polypeptidiques appelées M. et B. (19)

Chacune des associations aboutit à des molécules de différents points isoélectriques, ce qui permet de distinguer en électrophorèse :

- l'isoenzyme de type muscle squelettique constitué par l'association des sous-unités MM, ou C.K. III située du côté cathodique ;
- l'isoenzyme de type cerveau : BB ou C.K.I située du côté anodique ;
- l'isoenzyme de type coeur : MB ou C.K. II de migration intermédiaire.

La séparation électrophorétique a de ce fait été une des premières techniques pratiquées (23, 129). Différents supports sont utilisés, acétate de cellulose, agarose.

La localisation des isoenzymes est effectuée par mesure de la fluorescence correspondant au N.A.D.P.H formé. C'est une méthode précise dans la mesure où l'on peut visualiser les résultats par intégration ; elle demande de ce fait un appareillage assez complexe et un temps de manipulation assez long ; elle est difficilement adaptable à des dosages de grande urgence. Mais elle est inapplicable en l'absence d'un intégrateur spécial.

Une des critiques de l'électrophorèse est la présence de "bandes" anormales de migration intermédiaire entre M.M. et M.B. rendant parfois l'interprétation délicate (8, 84, 133) mais c'est une méthode qui est très utilisée (25, 58) soit de façon qualitative soit pour quantifier les résultats si on dispose d'un intégrateur muni d'une lampe U.V.

Certaines techniques électrophorétiques (152) (par gradient de pH et de voltage et sur gel de polyacrylamide) révèlent une hétérogénéité des formes cardiaque et musculaire qui se clivent respectivement en deux et trois bandes. L'étude d'homogénats de tissus humains montre que l'hétérogénéité de ces fractions ne se manifesterait qu'après leur libération dans le sérum, par transformation progressive des formes M.M. et M.B. cellulaires au profit de formes ayant une mobilité électrophorétique plus anodique dans les conditions opératoires utilisées.

3.1.2. - Méthode par activation différentielle

La méthode est décrite par RAO et Coll. (97) : le glutathion est considéré comme un activateur de l'isoenzyme M.M. le dithiothreitol un activateur des isoenzymes M.M. et M.B.

La différence des taux trouvés après mesure au dithiothreitol-glutathion et au glutathion seul, résulte de l'activité C.K. -M.B.

Les résultats semblent en accord avec la technique électrophorétique sur acétate de cellulose (143) ou la méthode chromatographique bien que certains résultats discordants ne puissent donner lieu à une interprétation clinique.

3.1.3. - Méthodes basées sur les différences de cinétique des isoenzymes

WITTEVEEN et Coll. (141) ont décrit une méthode basée sur les différences de constante d'affinité des isoenzymes en mesurant l'activité enzymatique à faibles et fortes concentrations en substrat créatine-phosphate. Cette méthode manque de spécificité, surtout pour les fortes activités enzymatiques.

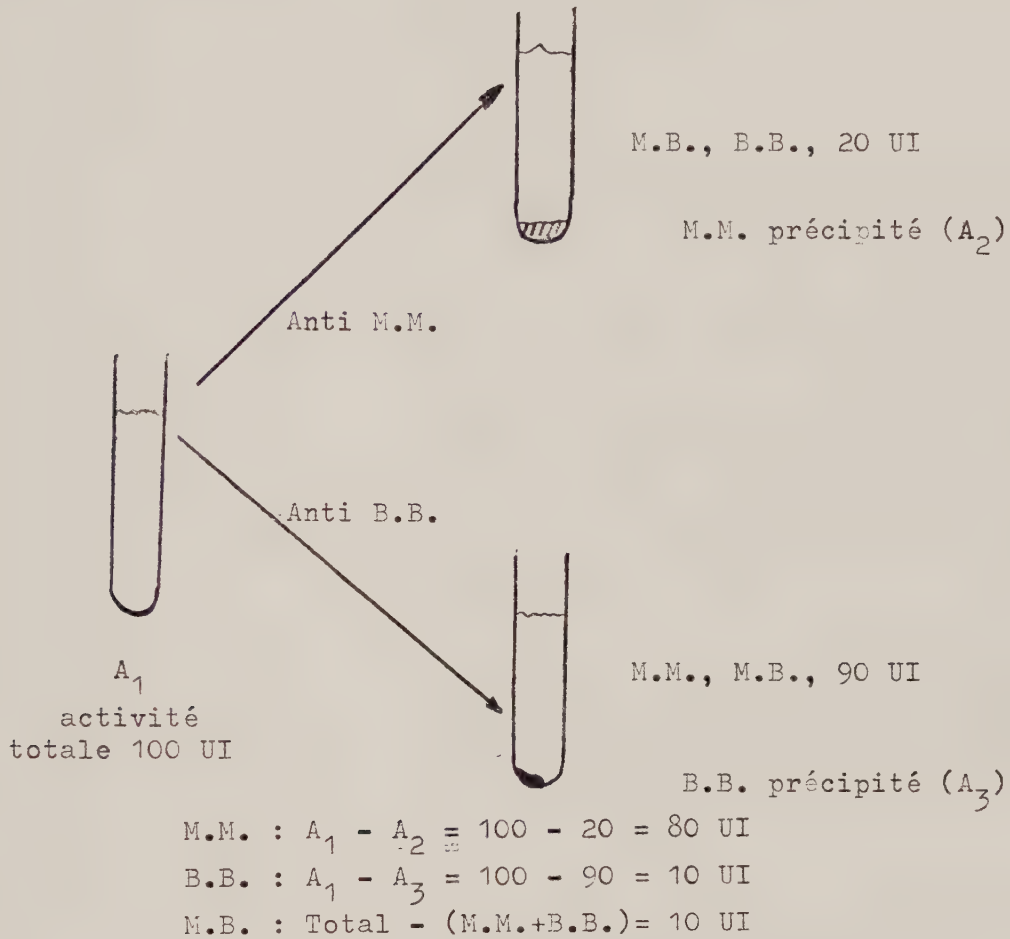
LEUNIS (67) a mis au point une technique de séparation automatique fondée sur un gradient de pH, mais la mise en oeuvre est longue et le résultat imprécis et en contradiction avec la séparation chromatographique sur DEAE-cellulose.

3.1.4. - Méthode immunologique

VON EVANGELICA JOCKERS WRETOU et Coll. décrivent une méthode immunologique de détermination de l'activité des isoenzymes : la concentration de chacune des variétés moléculaires M.M. et B.B. est déterminée en mesurant l'activité résiduelle après précipitation sélective par des anticorps spécifiques. La différence entre l'activité totale du sérum et la somme des activités M.M. et B.B. permet d'obtenir l'activité de l'hybride M.B. Cette méthode permettrait donc d'obtenir l'isoenzyme cardiaque par un procédé sensible et simple.

Le schéma de séparation est le suivant :

soit un sérum contenant : 80 % M.M.,
10 % M.B.,
10 % B.B.,



Cette méthode est sensible et sélective mais la préparation des anticorps (85, 95) est laborieuse et onéreuse ; et elle nécessite au moins trois étapes de séparation chromatographique (76)

Une méthode rapide de détermination de l'activité M.B. au moyen d'anticorps inhibiteurs est commercialisée par les laboratoires MERCK. L'activité C.K.-M. est inhibée par un antisérum spécifique des sous-unités C.K.-M. (obtenu par immunisation de chèvres). De la sorte l'activité des sous-unités C.K.-B. éventuellement présente peut être dosée directement.

Une bonne corrélation ($r = 0,98$) de la méthode immunologique (142) avec une méthode chromatographique sur DEAE Séphadex A 50, effectuées sur des sérums de malades atteints d'infarctus, est rapportée.

C'est une méthode rapide puisque le résultat de l'examen est disponible en 15 minutes. Mais elle manque de spécificité : la spécificité du test vis à vis de la C.K. - M.B. repose sur le fait que le sérum ne présente aucune activité C.K. - B.B. Certains travaux (5, 37) rapportent qu'on ne peut déceler des activités B.B. dépassant le seuil de détection, même chez des patients atteints de traumatismes craniocérébraux, de tumeurs cérébrales, ainsi que d'affections touchant le tube digestif alors que d'autres travaux rapportent la présence de cette isoenzyme dans divers états pathologiques.

Si la fraction B.B. peut être négligée en cardiologie, au cours des circulations extracorporelles, le risque de complications neurologiques dues à l'anesthésie n'est pas négligeable et il est important de séparer systématiquement les 3 fractions isoenzymatiques.

Il est donc raisonnable de qualifier la méthode immunologique du commerce de "technique de dosage de l'activité résiduelle après inhibition par un immun sérum anti-monomère M." comme le préconise FRANCO (151).

Dans notre travail, il apparaissait indispensable de disposer d'une méthode dosant systématiquement les trois variétés isoenzymatiques.

Pour pallier à la non spécificité de la méthode immunologique, certaines techniques sont basées sur un radio immuno essai (RIA) basé sur des anticorps dirigés contre l'un ou l'autre des monomères. Une technique rapporte (150) les résultats de la mise au point de 2 RIA pour les isoenzymes M.M. et B.B. dans le sérum humain. Les isoenzymes sont purifiés à partir du muscle strié d'origine humaine ou du cerveau et des anticorps à haut titre obtenus à partir de lapins et de moutons.

La chromatographie liquide sous pression a également été utilisée pour séparer les isoenzymes.

3.1.5. - Méthode chromatographique

Dès 1966 HOOTON et Coll. (48) décrivent une méthode par échange d'ions pour séparer les isoenzymes de tissus animaux. Un procédé de séparation sur colonne remplie d'une résine échangeuse d'anions est utilisée par DUBO (27) pour différencier le type "cerveau" du type "muscle" dans le sérum humain. TAKAHASHI (126) a mis au point une méthode pour séparer les isoenzymes en utilisant une colonne échangeuse d'ions avec un gradient d'élution. MERCER a modifié cette méthode et parfait la séparation des isoenzymes en utilisant un gradient de tampon discontinu. (76)

La technique initiale a été adaptée et transformée par de nombreux auteurs (43, 67, 76, 78, 84, 125, 147). afin d'obtenir une séparation plus rapide et plus performante.

Une publication très récente signale qu'il est même possible d'obtenir une séparation de la C.K. - M.B. dans le sérum par une méthode entièrement automatique. (13)

3.1.5.1. - Méthode

- Principe :

Le sérum est ajouté à la colonne, les isoenzymes M.B. et B.B. se lient aux particules de résine échangeuses d'anions. Un premier tampon élue l'isoenzyme M.M. qui n'est pas retenue alors que les isoenzymes M.B. et B.B. restent liées sur la colonne de résine. La seconde élution permet aux ions chlorure présents de se lier préférentiellement à la résine et d'éluer l'isoenzyme M.B. Le troisième tampon d'élution contient une concentration plus forte d'ions chlorure qui se lient à la résine et déplacent l'isoenzyme B.B. qui est éluee.

- Réactifs :

Colonnes^{*} : diéthylaminoéthyl
séphadex : A 50,
35 mg par colonne.

Tampons : Les trois tampons
ont le même pH
mais une concentration crois-
sante en chlorure de sodium :

Tampon MM : 30 moles/ml
MB : 205 moles/ml
BB : 300 moles/ml

3.1.5.2. - Dosage de la créatinekinase

La méthode de prélèvement est
celle détaillée lors de l'exposé
du protocole. Chaque prélèvement
étant conservé dans un tube sec
à - 4° en attendant d'être porté
au laboratoire d'analyses.

3.1.5.3. - Prélèvement des échantillons

Le sérum a été utilisé, en évi-
tant l'hémolyse. Si le dosage n'a
pas été effectué le jour même,
les prélèvements sont congelés
à - 20°C. On a vérifié que ce
mode de conservation n'altérerait
pas la qualité de la séparation.
Ceci a été vérifié aussi par
d'autres auteurs (147)

3.1.5.4. - Matériel

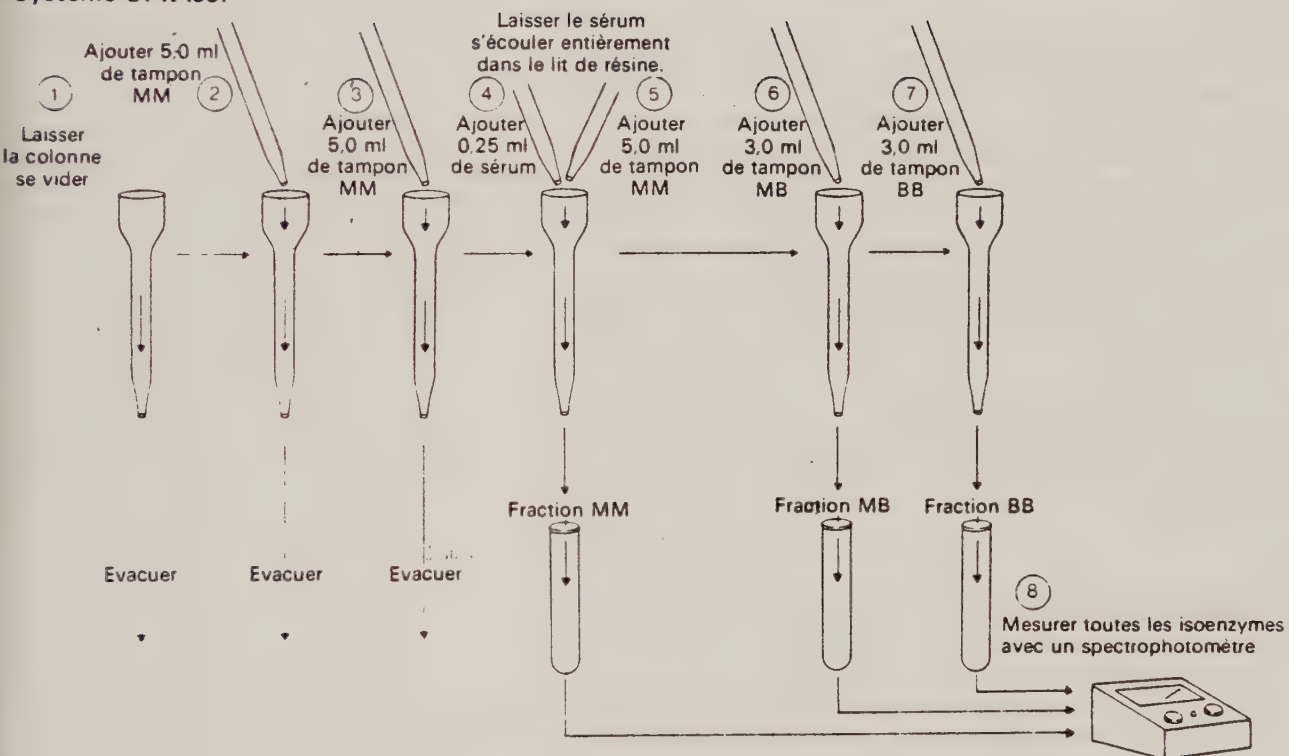
Les activités enzymatiques ont
été évaluées sur spectrophoto-
mètre "BAUSH et LOMB spectronic
400" muni d'un bain marie par
circulation d'eau à 25°C, équi-
pé d'une calculatrice et d'un
enregistreur pour analyse des
cinétiques. Toutes les mesures
d'activité ont été effectuées
à 340 nm.

* Colonnes commercialisées par WORTHINGTON.

3.1.5.5. - Séparation des isoenzymes

L'ensemble des opérations est schématisé dans le tableau suivant :

Système CPK iso.



La colonne est lavée au préalable par 2 fois 5 ml de tampon MM ; des précautions doivent être prises entre chaque élution afin d'éviter la contamination d'une fraction isoenzymatique sur la suivante.

Il est indispensable de laisser écouler complètement le liquide avant de déposer le sérum.

Le sérum (0,25 ml) est ajouté à la surface de la résine et on le laisse pénétrer dans la colonne jusqu'à ce qu'il soit complètement absorbé par la résine. Pour s'assurer que le sérum est absorbé la colonne est soulevée légèrement et posée plusieurs fois dans le tube afin de faire pénétrer plus profondément l'échantillon dans la résine.

On ajoute 5 ml de tampon MM, ml par ml, lentement le long de la paroi de la colonne à la limite supérieure de la résine afin de ne pas déformer la couche de résine et de ne pas diluer le sérum. On laisse écouler tout le liquide et on applique une pression en recouvrant l'ouverture de la colonne avec le pouce et en pressant légèrement pendant quelques secondes pour exprimer les dernières gouttes de tampon et enlever tout le liquide résiduel de la colonne.

A ce stade de la séparation, une erreur technique aurait pour conséquence de contaminer la fraction M.B. avec l'isoenzyme M.M. pour les sérums ayant un taux élevé de C.K.

On ajoute 3 fois 1 ml de tampon M.B. et on laisse s'écouler. La fraction éluée contient l'isoenzyme M.B. Quand le débit de la colonne s'arrête et qu'il ne reste plus de tampon au sommet de la colonne, on transfère la colonne sur un troisième tube et on élue la fraction BB au moyen du dernier tampon.

Chaque tube d'éluat est homogénéisé soigneusement.

3.1.5.6. - Mesure de l'activité enzymatique sur les éluats

Les fractions éluées sont stables pendant 2 heures à la température ambiante (18°C - 25°C).

Les mesures d'activité enzymatique ont été toutefois effectuées dès la séparation chromatographique achevée.

A 1ml de chaque éluat on ajoute 1 ml de réactif de dosage de la C.K. Le mélange est maintenu 3 minutes à 25°C, puis l'absorbance est mesurée six fois pendant une minute, en même temps la cinétique est enregistrée. Il est ainsi possible de suivre l'évolution des absorbances et la linéarité des cinétiques.

La dilution du sérum due au fractionnement a dans certains cas pour effet le dosage d'activités enzymatiques faibles aussi tout bruit de fond de l'appareil de mesure ou interférences dues à des réactions non spécifiques doivent être mesurés. Ceci est particulièrement important dans la détermination de l'activité des isoenzymes M.B. et B.B. dont les taux normaux sont pratiquement nuls. Un "blanc" réactif est mesuré simultanément, dont on retranche l'absorbance de celle des fractions éluées.

3.1.5.7.- Contrôle de qualité

Un sérum de contrôle lyophilisé contenant des quantités connues d'isoenzymes MM, MB, et BB est utilisé pour chaque série. Ce sérum ne montre aucune contamination avec le protocole utilisé. La reproductibilité de la méthode pour la séparation de cet étalon est bonne comme le montrent les résultats du tableau n° 1.

3.1.5.8.- Calculs

UI/ litre de sérum

$$\frac{\text{absorbance/min} \times 1000 \times 1,4 \times 1000 \times \text{facteur de dilution}}{6,22 \times 10^3 \times 1 \times 1}$$

facteur de dilution M.M.
M.B.)
B.B.)

L'activité totale est calculée en ajoutant les activités de chaque éluat.

Activité totale : M.M. + M.B. + B.B.

Reproductibilité de la technique de mesure d'activité des trois isoenzymes

Nombre de Fraction- nements	Total de CK U/L	M.M. U/L	Coefficient de variation %	M.B. U/L	Coefficient de variation %	B.B. U/L	Coefficient de variation %
8 serum (infarctus)	508,6	462	1,94	46,57	10	0	
20 (étalon)	176,9	147,10	6,7	18,15	6,7	11,6	8,5
12 serum (infarctus)	205,5	183,6	5,8	16,4	5,7	5,5	5,5

On calcule les pourcentages de chaque fraction :

$$\% \text{ M.M.} = \frac{\text{M.M.}}{\text{M.M.} + \text{M.B.} + \text{B.B.}}$$

$$\% \text{ M.B.} = \frac{\text{M.B.}}{\text{M.M.} + \text{M.B.} + \text{B.B.}}$$

$$\% \text{ B.B.} = \frac{\text{B.B.}}{\text{M.M.} + \text{M.B.} + \text{B.B.}}$$

Le pourcentage est alors rapporté à l'activité initiale trouvée lorsqu'on a dosé l'activité C.K. à l'arrivée du prélèvement.

On a en effet trouvé pour certains sérums une activité totale plus élevée que l'activité initiale (105 + 3 %). Aucune explication n'a été donnée, plusieurs travaux font état de ce fait (42, 76, 83, 147) et imputent cette discordance aux effets de dilution de l'enzyme. (18, 26, 140)

3.1.5.9.- Vérifications de la qualité de la séparation des fractions

Certains travaux (24) font état d'une contamination des fractions hors de la chromatographie.

Afin de vérifier la pureté des éluats nous avons :

- a) d'une part étudié leur qualité par électrophorèse,
- b) d'autre part modifié le protocole chromatographique afin de vérifier la non contamination.

a) Electrophorèse

La séparation électrophorétique est réalisée sur acétate de cellulose en tampon tri véronal (pH 8,8 force ionique 0,06).

L'éluat est concentré 10 fois par ultrafiltration sur membrane AMICON U.M. 100

La migration a une durée de 15 minutes à voltage constant (250 V).

La bande d'acétate de cellulose est recouverte du substrat (composition indiquée page 32). Le produit de la réaction N.A.D.P.H. réagit avec un transporteur d'électrons et le nitro-bleu de Tétrazolium ; ce dernier est réduit produisant un composé bleu le Formazan à l'endroit de localisation de l'activité isoenzymatique. La visualisation des fractions est donc directe, la bande d'acétate de cellulose peut éventuellement être soumise à une lecture densitométrique.

Les 3 éluats contenant respectivement les isoenzymes M.M., M.B. et B.B. n'ont montré qu'une seule bande à l'électrophorèse, attestant de leur pureté.

- b) La séparation chromatographique est la même selon l'un ou l'autre des protocoles.

3.1.5.10. - Valeurs normales

Chez des sujets sains, les valeurs normales des C.K. totales sont inférieures à 70 unités par litre et nous ne détectons aucune activité M.B. et B.B. (essais chez 15 hommes et 15 femmes). Les valeurs normales données (à 30°C) par le fabricant sont à la limite de la détectabilité de la méthode chromatographique et de ce fait pratiquement nulles.

<u>HOMMES</u>	<u>M.M.</u>	<u>M.B.</u>	<u>B.B.</u>
Agés de 15 à 84 ans			
Valeur moyenne	42,1	0,84	0,18
Déviati on standard	+ 18,4	+ 0,92	+ 0,37
Moyenne normale (95%)	5,3-78,9 U/l à 30°C	0-2,7 U/l à 30°C	0-0,9 U/l à 30°C
<u>FEMMES</u>	<u>M.M.</u>	<u>M.B.</u>	<u>B.B.</u>
Agés de 16 à 72 ans			
Valeur moyenne	30,8	0,79	0,17
Déviati on standard	+ 9,0	+ 0,82	+ 0,33
Moyenne normale (95%)	12,8-48,8 U/l à 30°C	0-2,4 U/l à 30°C	0-0,8 U/l à 30°C

3.1.5.11. - Etude de reproductibilité

Trois sérums (dont le sérum de contrôle) ont été analysés plusieurs fois afin d'évaluer la reproductibilité de la méthode. Les résultats sont rapportés au tableau : le coefficient de variation est compris entre 1,94 et 10 % ce qui est très satisfaisant pour une méthode chromatographique.

3.2. - Méthode d'analyse des électrocardiogrammes

Les sujets entrant dans cette étude ont été classés en plusieurs groupes selon les critères électrocardiographiques qu'ils présentaient :

Groupe_I : Malades n'ayant présenté aucune modification significative au cours des E.C.G. post-opératoires successifs, durant les 48 premières heures, par rapport à leurs E.C.G. pré-opératoires. Sont entrés dans ce groupe, également les malades dont les E.C.G. post-opératoires ne présentaient qu'une inversion de l'onde T, ou un sus ou sous décalage isolé de ST inférieur à 3 mm (ces images pouvant êtres dûes à la péricardectomie ou à une réaction péricardique post-opératoire). On trouve dans ce groupe 57 sujets.

Groupe_II : Malade présentant sur leurs E.C.G. post-opératoires par rapport à leurs E.C.G. pré-opératoire, l'apparition de signes ne permettant pas de conclure à l'existence ou non d'une nécrose (onde Q transitoire, abrasion de l'onde r régressive, hémibloc antérieur gauche ou bloc de branche gauche complet masquant un éventuel infarctus postérieur ou pouvant simuler une nécrose antérieure. Nous avons regroupé ces patients sous la rubrique 'infarctus incertains' qui comprend 15 sujets.

Groupe_III : Malade ayant présenté un aspect d'ischémie lésion dans les 48 premières heures post-opératoires (sus décalage de ST avec inversion de l'onde T, sus ou sous décalage de ST isolé supérieur à 3 mm). Ces ischémies lésions ayant pu évoluer peu après vers une image électrocardiographique de nécrose ou regresser et disparaître totalement. Le nombre de patients de ce groupe s'élève à 13.

Groupe IV : Malade ayant présenté des signes certains de nécrose avec apparition d'une onde Q, dans un territoire indemne en pré-opératoire, ou des signes en faveur d'une extension d'une nécrose préexistante avant l'intervention.

Entrent dans ce dernier groupe d'infarctus certains, 19 sujets.

3.3. - Méthode d'analyse des courbes de C.K. - M.B. obtenus à partir des dosages des 48 premières heures post-opératoires

Nous avons étudié successivement un certain nombre de paramètres fournis par les courbes obtenues à partir des dosages répétés de C.K. - M.B. pendant les 48 premières heures.

3.3.1. - Heure d'apparition de la fraction M.B. de la C.K.

Nous avons étudié, la répartition des différentes classes électrocardiographiques de part et d'autre de la 5ème heure. Cette limite a été choisie comme heure d'apparition car elle a lieu 3 heures après le début de la C.E.C. qui est considérée comme le début de l'agression myocardique.

3.3.2. - Heures de survenue et amplitude du premier pic (P1)

3.3.2.1. - Heure de survenue de P1

Nous avons choisi la 8ème heure comme limite car elle correspond à l'heure moyenne de survenue de P1 chez les 57 sujets du groupe I (aucune modification significative) pris comme groupe témoin et nous avons étudié la répartition des différentes classes électrocardiographiques (I, II, III, IV) de part et d'autre de cette limite.

3.3.2.2. - Amplitude de P1

Nous avons choisi la valeur 15 m UI/ml car elle correspond à la moyenne des valeurs de P1 calculée à partir des sujets du groupe I pris comme témoin et nous avons fait 3 groupes :

Groupe_1 :

Sujets ayant une valeur de P1 inférieure ou égale à 15 mUI/ml.

Groupe_2 :

Sujets ayant une valeur de P1 supérieure à 15 mUI/ml et inférieure ou égale à 30 mUI/ml.

Groupe_3 :

Sujets ayant une valeur de P1 supérieure à 30 mUI/ml.

Nous avons étudié la répartition des différents groupes électrocardiographiques (I, II, III, IV) par rapport à ce classement.

3.3.3. - Heure de survenue et amplitude du plus grand pic observé (P)

3.3.3.1. - Heure de survenue de P

Nous avons choisi la 14ème heure comme limite car c'est l'heure de prélèvement la plus proche de l'heure moyenne de survenue de P (18 h) chez les 57 sujets du groupe I pris comme témoin.

Nous avons étudié la répartition des différents groupes électrocardiographiques de part et d'autre de cette limite.

D'autre part nous avons établi un histogramme comparatif entre les différentes classes électrocardiographiques, avec l'heure exacte du plus grand pic enregistré.

3.3.3.2. - Amplitude de P

Nous avons choisi la valeur de 20 mUI/ml car elle correspond à une valeur proche de la moyenne des valeurs de P des 57 sujets du groupe I, pris comme témoin. Puis nous avons institué 3 groupes :

Groupe_1 :

Sujets ayant une valeur de P inférieure ou égale à 20 mUI/ml,

Groupe_2 :

Sujets ayant une valeur de P supérieure à 20 mUI/ml et inférieure à 30 mUI/ml,

Groupe_3 :

Sujets ayant une valeur de P supérieure à 30 mUI/ml.

Nous avons étudié la répartition dans ces 3 groupes, des différentes classes électrocardiographiques (I, II, III, IV).

3.3.4. - Pourcentage de C.K. - M.B. par rapport au total de C.K. contemporain du pic le plus élevé

Nous avons choisi la valeur de 7 % car elle correspond à la moyenne des pourcentages contemporains du pic le plus élevé des sujets du groupe I pris comme témoin. Puis nous avons constitué 3 groupes :

Groupe_1 :

Sujets dont le pourcentage est inférieur ou égal à 7 %,

Groupe_2 :

Sujets dont le pourcentage est supérieur à 7 %, et inférieur ou égal à 10 %,

Groupe_3 :

Sujets dont le pourcentage est supérieur à 10 %.

Nous avons ensuite étudié la répartition des groupes électrocardiographiques I, II, III, IV, par rapport à ces chiffres.

3.3.5. - Taux cumulés de C.K. - M.B.

3.3.5.1. - Méthode de calcul

Nous avons calculé les surfaces délimitées par les courbes de C.K. - M.B. résultant de prélèvements des premières 48 heures par une méthode planimétrique : chaque surface délimitée par une courbe a été divisée en surfaces simples aisément calculables dont nous avons ensuite fait la somme afin d'avoir la surface totale.

Cette surface est exprimée en $\text{UI ml}^{-1} \text{ mn}$: elle correspond à la quantité totale de C.K. - M.B. présente dans le sérum durant les 48 premières heures.

3.3.5.2. - Constitution de groupes de sujets

Nous avons constitué 3 groupes de sujets :

Groupe_1 :

Les sujets ayant un taux cumulé de C.K. - M.B. inférieur ou égal à $30 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$ (taux voisin de la moyenne des sujets du groupe témoin I : $26,5 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$),

Groupe_2 :

Les sujets ayant un taux supérieur à $30 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$ et inférieur ou égal à $50 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$,

Groupe_3 :

Les sujets ayant un taux de C.K. M.B. supérieur à $50 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$.

Nous avons ensuite étudié la répartition des groupes électrocardiographiques I, II, III, IV par rapport à ces groupes.

3.3.5.3. - Histogramme

Nous avons aussi établi un histogramme comparatif entre les différents groupes I, II, III, IV.

Pour cela, nous avons ramené chaque valeur du taux cumulé à la dizaine la plus proche. Nous avons donc réalisé une approximation à $5 \text{ UI ml}^{-1}\text{mn.}$

3.3.6. - Forme des courbes

Nous avons essayé de définir 3 formes de courbes :

Forme I :

Aucune activité supérieure à 15 mUI/ml même s'il y a une activité persistante durant 48 heures.

Forme II :

Activité supérieure à 15 mUI/ml au moins une fois avec retour à la normale à la 48ème heure, ($0 - 5 \text{ mUI/ml}$)

Forme III :

Activité supérieure à 15 mUI/ml avec ou sans réascension, sans retour à la normale à la 48ème heure (activité supérieure à 5 mUI/ml).

Nous avons ensuite étudié la répartition des groupes électrocardiographiques I, II, III, IV, par rapport aux 3 groupes formés selon l'aspect de la courbe.

3.3.7. - Taux total de C.K.

Nous avons enfin étudié le taux total de C.K. contemporain du plus grand pic (P). Nous avons pris comme valeur seuil 210 mUI/ml ce qui correspond à la valeur de 30 mUI/ml , qui semble significative, de C.K. - M.B. multipliée par le pourcentage moyen (7 %) de la population du groupe témoin I, et nous avons étudié la répartition des différents groupes électrocardiographiques I, II, III, IV, de part et d'autre de cette limite.

VI - RESULTATS

1 - Exposé des résultats

Nous avons rassemblé les résultats dans les tableaux qui suivent. Chaque tableau correspond à un groupe électrocardiographique (aucune modification significative, infarctus incertains, ischémie-lésion, infarctus certains). Nous rappelons que dans chaque tableau le numéro d'ordre est le même que celui utilisé lors de la présentation de la population.

Dans chaque tableau il a été noté pour chacun des sujets :

- L'heure d'apparition de l'isoenzyme M.B. de la C.K. (App. en h),
- L'heure de survenue du premier pic (Temps de P1),
- L'amplitude du premier pic (Amplitude de P1),
- L'heure de survenue du pic le plus élevé (Temps de P),
- L'amplitude du pic le plus élevé (Amplitude de P),
- Le pourcentage représenté par l'isoenzyme M.B. de la C.K. totale au moment de survenue du plus grand pic (% contemporain de P),
- Le taux cumulé de C.K. - M.B. durant les 48 premières heures (Taux cumulé de C.K. - M.B.),
- La forme de la courbe désignée par un chiffre (I, II, III), comme nous l'avons défini dans la méthode d'analyse des courbes (Forme de courbe),
- Le taux total de C.K. contemporain du pic le plus élevé (C.K. total contemporain de P),
- La présence ou d'isoenzyme B.B. de la C.K. (C.K.B.B.).

2 - Analyse des résultats

2.1. - Heure d'apparition de la fraction M.B. de la C.K. (cf. tableau n° 6) :

On constate que dans 95 cas sur 104 l'isoenzyme M.B. de la C.K. est apparue avant la 5ème heure. On note que dans 18 cas l'isoenzyme M.B. est présente dès l'induction anesthésique le plus souvent à des taux faibles (15 cas où le taux est inférieur à 5 mUI/ml, mais dans 3 cas on note des taux supérieurs à 10 mUI/ml). Cette apparition précoce peut traduire un certain degré de souffrance myocardique. Par ailleurs, dans 3 cas (2 dans le groupe I, 1 dans le groupe III) il n'y a pas eu apparition de la fraction M.B. de la C.K.

	App. en h	Temps de P1	Amplitude de P1	Temps de P	Amplitude de P	% contenu prochain de P	Taux cumulé de C.K.M.B.	Forme de courbe	CK total contemp; de P	C.K.B.B.
1	2	3	13	48	40	4	45,93	III	1.020	
2	0	8	20	8	20	10	36,51	II	620	
3	0	0	12	14	30	7	57,84	III	438	
4	0	8	31	8	31	9	50,31	III	350	
5	3	14	19	14	19	7	34,62	III	380	
6	3	11	72	11	72	10	59,79	II	718	
7	3	11	52	11	52	8	62,53	III	657	
8	3	8	13	24	22	7	35,46	II	320	
9	0	2	17	24	18	3	43,86	III	607	
10	3	14	30	14	30	10	47,61	III	309	
11	5	8	13	32	18	3	34,32	III	573	
12	3	11	23	11	23	10	30,72	II	228	
13	3	8	14	48	26	3	31,56	III	862	
14	2	5	7	5	7	6,5	16,21	I	120	
15	2	3	3,5	14	10	8	15,34	I	132	

TABLEAU N° 2

	App. en h	Temps de P1	Ampli- tude de P1	Temps de P	Amplitu- de de P	conten- porain de P	Taux cu- mulés de C.K.M.B.	Forme de courbe	CK total contemp. de P	C.K.B.B.
16	0	0	10,5	8	10	5	18,46	I	200	
17	2	3	10	3	10	6	16,53	I	157	
18	2	8	11	8	11	6	21,36	I	194	
19	3	8	15	8	15	8	26,43	I	183	
20	3	5	7,5	14	9	3	7,15	I	320	
21	3	8	14	8	14	5	24,42	I	278	
22	5	14	27	14	27	9	26,01	II	301	
23	11	32	13	32	13	5	18,75	III	282	
24	5	24	5	48	6,5	1	10,32	I	666	
25	5	11	8	48	10	3	17,55	I	325	
26	5	11	10	11	10	7	20,77	I	149	
27	5	8	6	8	6	12	12,39	I	50	
28	5	8	20	8	20	13	23,07	II	153	
29					0		0		120	
30					0		0		210	

TABLEAU N° 2

	App. en h	Temps de P1	Amplitu- de de P1	Temps de P	Amplitu- de de P	%contem- porain de P	Paux cu- mulés de C.K.M.B.	Forme de Courbe	CK total contemp. de P	C.K.B.B.
31	8	11	25	11	25	9	32,61	III	281	
32	2	3	10	32	27	7	41,01	III	384	
33	0	5	13	14	19	3	33,60	III	620	
34	2	8	13	32	25	2,5	45,22	III	1.028	
35	0	3	5	32	6	3	33,54	I	201	
36	5	8	8	32	21	3	38,28	III	700	
37	0	3	10	48	33	3	61,34	III	1.126	
38	5	14	36	14	36	5,5	39,78	II	848	
39	3	8	30	8	30	7	38,73	II	425	
40	5	14	19	32	17	10	22,11	III	173	
41	5	5	3	11	9	9	6,93	I	105	
42	0	2	9	24	12	3	23,01	I	388	
43	5	11	14	11	14	6	10,44	I	230	
44	5	8	11	24	19	7	12,24	II	276	
45	3	5	12	24	16	5	27,33	III	230	

TABLEAU N° 2

	App. en h	Temps de P1	Amplitu- de de P1	Temps de P	Amplitu- de de P	%Contem- porain de P	Taux cu- mulés de C.K.M.B.	Forme de Courbe	CK [Total] contemp. de P	C.K.B.B.
46	5	24	17	24	17	10	27,96	II	175	
47	5	11	11	32	16	4	28,23	III	219	
48	0	0	11	5	12	11,5	16,17	I	99	45 %
49	11	32	10	32	10	3	14,79	I	349	
50	0	8	6	24	8	6	11,28	I	135	
51	0	0	9	0	9	6	2,79	I	58	
52	5	8	10	8	10	4	8,07	I	260	
53	5	11	12	11	12	8	14,19	I	157	
54	3	8	11	8	11	10	19,66	I	110	
55	5	11	8	11	8	6	14,40	I	134	
56	0	8	19	8	19	5	21,64	II	385	
57	8	11	10	11	10	6	20,44	I	153	

TABLEAU N° 2

	App. en h	Temps de P1	Amplitu- de de P1	Temps de P	Amplitu- de de P	%contem- porain de P	Taux cu- mulés de C.K.M.B.	Forme de courbe	CK total contem. de P	C.K.B.B.
1	0	2	6,5	8	12	6	21,82	I	223	
2	3	8	20	8	20	10	27,06	II	195	
3	5	11	8	32	15	5	25,26	I	268	
4	2	11	12	11	12	5	16,96	I	224	
5	3	5	20	5	20	16	20,97	II	127	
6	11	24	25	24	25	10	24,40	II	245	
7	3	8	10	8	10	6	18	I	177	
8	2	8	12	24	14	4	33,01	I	370	
9	3	5	7	11	8	9	11,73	I	88	
10	2	11	11	11	11	4	16,89	I	274	
11	2	11	62	11	62	8,5	46,86	II	726	
12	5	8	21	8	21	6	27,09	II	360	
13	3	5	26	5	26	25	32,64	III	103	
14	5	24	14	24	19	3	27,60	II	656	
15	3	5	22	11	24	5	44,79	III	482	

TABLEAU N° 3

	App. en h	Temps de P1	Amplitu- de de P1	Temps de P	Amplitu- de de P	% contem- porain de P	Taux cu- mulés de C.K.M.B.	Forme de courbe	CK tota- contemp- de P	C.K.B.B.
1	0	8	16	14	20	6	25,80	III	346	
2	3	5	12	24	19	5	37,80	III	398	
3	3	14	19	14	19	9	34,74	III	223	
4	2	8	22	8	22	6	42,39	III	348	
5	5	24	30	24	30	15	49,44	III	200	
6	3	8	11	8	11	7	21,75	I	165	
7	3	5	9	24	16	5	28,29	III	305	
8	3	14	17	14	17	8	18,54	II	193	
9									108	
10	3	8	7	8	7	5	9,42	I	150	
11	5	8	7	8	7	7	11,75	I	99	
12	3	5	5	5	5	7	5,10	I	70	
13	8	11	3	11	3	2,5	2,76	I	118	

TABLEAU N° 4

	App. en h	Temps de P1	Amplitu- de de P1	Temps de P	Amplitu- de de P	%contem- porain de P	Taux cu- mulés de C.K.B.B.	Forme de courbe	CK total contemp. de P	C.K.B.B.
1	3	8	18	14	20	9	34,54	III	220	
2	2	3	3	14	20	5	30,72	II	395	
3	5	8	18	8	18	5	18	II	356	
4	5	11	12	11	12	9	10,44	I	130	
5	5	14	21	14	21	6	57,83	III	378	
6	3	8	41	8	41	10	42,51	III	416	
7	5	8	9	32	24	5	36,36	III	485	
8	5	8	16	24	59	8	87,96	III	738	
9	0	8	33	34	36	5	59,34	III	726	
10	3	11	70	11	70	6	100,65	III	1.127	
11	3	32	95	32	95	6	140,64	III	1.592	
12	3	8	17	24	30	10	48,48	II	292	
13	0	0	8	32	29	6	49,45	III	470	
14	0	0	21	11	56	7	70,17	III	796	
15	5	11	19	24	55	4	50,76	III	860	

TABLEAU N° 5

Heures ap- parition signes E.C.G.	Aucune modi- fication si- gnificative Groupe I	Infarctus incertains Groupe II	Ischémie lésion Groupe III	Infarctus certains Groupe IV	TOTAL
≤ 5 h	51	14	11	19	95
> 5 h	4	1	1	0	6
	55	15	12	19	

Tableau récapitulatif des heures d'apparition de
l'isoenzyme M.B. de la C.K. en fonction des clas-
ses déterminées par l'E.C.G.

TABLEAU N° 6

Dans le groupe I (aucune modification électrique significative), l'heure moyenne d'apparition est 3 heures + 2,6 heures. Dans le groupe II (infarctus incertains) elle est de 3 h + 2,4 h ; Dans le groupe III (ischémie lésion) elle est de 3 h + 1,8 h ; dans le groupe IV (infarctus certains) elle est de 3 h + 1,9 h.

On ne note pas de différence significative, quant à l'heure d'apparition de l'isoenzyme M.B. de la C.K. entre les différents groupes électrocardiographiques (analyse de variance non significative à 5 %).

Cependant on peut noter que l'heure d'apparition moyenne pour tous les groupes électrocardiographiques est voisine de 3 heures, ce qui correspond au prélèvement effectué une heure après le début de la C.E.C. ou avant la fin de la C.E.C. On peut donc en conclure que dès le début de l'agression myocardique réalisée lors de la C.E.C., dans la majorité des cas, comme en témoigne le tableau de répartition des heures d'apparition de l'isoenzyme M.B. de la C.K. par rapport à la 5ème heure correspondant au premier prélèvement effectué après la fin de la C.E.C., la fraction M.B. est décelable dans le sérum des patients.

2.2. - Etude de l'heure d'apparition et de l'amplitude du premier pic (P1)

2.2.1. - Heure d'apparition du premier pic (P1) (cf. tableau n° 7)

Nous constatons que dans 65 cas, cette apparition s'est faite avant la 8ème heure et dans 36 cas, après. A noter que dans 8 cas l'heure de survenue du premier pic est contemporaine du 1er dosage effectué avant l'induction (5cas dans le groupe I, 3 cas dans le groupe IV).

L'heure moyenne de survenue du premier pic P1 a été de 8 h + 6,6 h pour le groupe I de 10 h + 6,1 h pour le groupe II, de 10 h + 5,1 h pour le groupe III, de 9 h + 7,7 h pour le groupe IV.

On ne note pas de différence significative entre les différents groupes électrocardiographiques, quant à l'heure d'apparition du premier pic P1 (analyse de variance non significative à 5 %).

Temps d'apparition de P1	Aucune modification significative Groupe I	Infarctus incertains Groupe II	Ischémie lésion Groupe III	Infarctus certains Groupe IV	TOTAL
Signes E.C.G.					
≤ 8 h	35	9	8	13	65
> 8 h	20	6	4	6	36
	55	15	12	19	

Tableau récapitulatif de l'heure d'apparition du premier pic P1 en fonction des classes déterminées par l'E.C.G.

TABIEAU N° 7

2.2.2. - Amplitude du premier pic P1 (cf tableau n° 8)

Nous constatons que dans 65 cas le taux de P1 est inférieur ou égal à 15 mUI/ml, 28 cas ce taux est supérieur à 15 mUI/ml et inférieur ou égal à 30 mUI/ml, 11 cas ce taux est supérieur à 30 mUI/ml.

L'amplitude moyenne de P1 a été de 15 mUI/ml $\pm$ 11,8 mUI/ml pour le groupe I, de 18 mUI/ml $\pm$ 13,37 mUI/ml pour le groupe II, de 12 mUI/ml $\pm$ 7,7 mUI/ml pour le groupe III, de 26 mUI/ml $\pm$ 24,15 mUI/ml pour le groupe IV.

La répartition de la valeur de P1 est significativement différente selon les groupes (analyse de variance significative à 5 %).

Si on essaye de préciser cette notion on trouve :

- aucune différence significative entre les groupes I et II, I et III (test t pas significatif à 5 %),
- par contre on voit apparaître une différence entre les groupes I et IV (test t significatif à 0,01) l'amplitude de P1 étant significativement plus élevé dans le groupe IV (infarctus électriques certains) que dans le groupe I (sujets ne présentant aucune modification électrique significative).

2.3. - Etude de l'heure d'apparition du plus grand pic P et de son amplitude

2.3.1. - Heure d'apparition du plus grand pic P (tableau n° 9)

Dans un premier temps, nous avons réalisé un histogramme montrant la répartition respective des différents groupes électrocardiographiques I, II, III, IV, suivant l'heure d'apparition du plus grand pic P (cf figure n° 1). Sur cet histogramme on peut voir qu'il n'y a pas de différence de répartition entre les différents groupes électrocardiographiques, apparente.

Amplitude de P1 en mUI/ml Signes E.C.G.	Aucune modification significative Groupe I	Infarctus incertains Groupe II	Ischémie lésion Groupe III	Infarctus certains Groupe IV	TOTAL
15	42	8	8	7	65
entre 15 et 30	11	6	5	6	22
30	4	1	0	6	11
	57	15	13	19	

Tableau récapitulatif de l'amplitude du premier pic P1 en fonction des classes déterminées par l'E.C.G.

N.B. : L'amplitude 15 mUI/ml a été choisie, car elle correspond à la moyenne des cas sans aucune modification.

Les valeurs respectives de l'heure d'apparition du plus grand pic sont de $19 \text{ h} \pm 9,2$ heures pour le groupe I, $13 \text{ h} \pm 8$ heures pour le groupe II, $14 \text{ h} \pm 6,6$ h pour le groupe III, $21 \text{ h} \pm 10,7$ h pour le groupe IV.

On ne note pas de différence significative entre les différents groupes électrocardiographiques I, II, III, et IV (analyse de variance non significative à 5 %).

Nous avons réalisé un tableau montrant la répartition des patients des différents groupes électrocardiographiques de part et d'autre de la 14^{ème} heure (heure de prélèvement la plus proche de l'heure moyenne du groupe témoin I). Le test χ^2 réalisé pour comparer les différents groupes II: III, et IV confirme les résultats de l'analyse de variance.

2.3.2. - Amplitude du plus grand pic P (cf tableau n° 10)

Nous constatons que dans 63 cas cette amplitude de P est inférieure à 20 mUI/ml (40 cas de patients du groupe I, 10 cas de patients du groupe II, 11 cas de patients du groupe III et 2 cas de patients du groupe IV), 22 cas elle est supérieure à 20 mUI/ml et inférieure ou égale à 30 mUI/ml (11 cas dans le groupe I, 4 cas dans le groupe II, 2 cas dans le groupe III, 6 cas dans le groupe IV) ; enfin elle est supérieure à 30 mUI/ml dans 19 cas (6 cas du groupe I, 1 cas du groupe II, 11 cas du groupe IV).

L'amplitude moyenne des sujets du groupe I est $18 \pm 14,7$ mUI/ml ; celle du groupe II est $20 \pm 12,5$ mUI/ml ; celle du groupe III est $12 \pm 7,7$ mUI/ml ; celle du groupe IV est $38 \pm 20,1$ mUI/ml.

On note une différence significative de répartition de la valeur de P selon les groupes (analyse de variance significative à moins de 1 %).

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes I et II et I et III (test non significatif à 5 %).

Par contre, il existe une différence significative entre la population du groupe I et celle du groupe IV (test t significatif à 1 %).



Histogramme montrant la répartition
de l'heure de survenue du pic le
plus élevé

FIGURE N° 1

Temps de P	Aucune modification significative Groupe I	Infarctus incertains Groupe II	Ishémie lésion Groupe III	Infarctus certains Groupe IV	TOTAL
Signes E.C.G.					
≤ 14 h	33	11	9	10	63
> 14 h	22	4	3	9	38
	55	15	12	19	

Tableau récapitulatif du temps auquel survient le pic le plus élevé P en fonction des classes déterminées par l'E.C.G.

TABLEAU N° 9

Amplitude de P en mUI/ ml	Signes E.C.G.	Aucune modi- fication si- gnificative Groupe I	Infarctus incertains Groupe II	Ischémie lésion. Groupe III	Infarctus certains Groupe IV	TOTAL
≤ 20		40	10	11	2	63
entre 20 et 30		11	4	2	6	23
> 30		6	1	0	11	18
		57	15	13	19	

Tableau récapitulatif de l'amplitude de l'isoenzyme M.B.de
la C.K. la plus élevée en fonction des classes déterminées
par l'E.C.G.

TABIEAU N° 10

Il y a donc une différence de répartition des sujets des groupes I et IV par rapport à la valeur de l'amplitude de P. Les sujets du groupe IV ayant des valeurs de P plus hautes que ceux du groupe I. Ceci est confirmé par le tableau de répartition qui montre qu'il n'y a que 2 cas d'infarctus électriques certains ayant une amplitude de P inférieure à 20 mUI/ml alors qu'il y en a 11 à avoir une valeur supérieure à 30 mUI/ml. Dans le groupe I par contre, 40 sujets ont une amplitude de P inférieure à 20 mUI/ml et seulement 6 sujets une amplitude de P supérieure à 30 mUI/ml. Par contre le nombre de sujets présentant une amplitude de P comprise entre 20 et 30 mUI/ml est comparativement sensiblement identique (11 cas/57 dans le groupe I, 6 cas/19 dans le groupe IV). A noter que 6 malades ont une amplitude supérieure à 55 mUI/ml (1 du groupe I, 5 du groupe IV).

2.4. - Pourcentage de C.K. - M.B. par rapport au taux total de C.K. contemporain du pic le plus élevé (cf tableau n° 11)

On note qu'il y a 69 cas présentant un pourcentage inférieur ou égal à 7 %, 26 cas un pourcentage supérieur à 7 % mais inférieur ou égal à 10 %, 6 cas un pourcentage supérieur à 10 %.

La valeur moyenne de ce pourcentage est $7 + 3,8 \%$ pour le groupe I, $8 + 5,5 \%$ pour le groupe II, $7 + 2,9 \%$ pour le groupe III, $6 + 2 \%$ pour le groupe IV.

On ne note pas de différence significative de répartition des groupes I, II, III et IV en fonction de la valeur du pourcentage (analyse de variance non significative à 5%).

2.5. - Taux cumulé de C.K. - M.B. durant les 48 premières heures (cf tableau n° 12 et figure n° 2)

Dans un premier temps nous avons réalisé un histogramme qui montre la répartition des taux cumulés de C.K. - M.B. selon les groupes électrocardiographiques. On constate que lors d'infarctus certains il y a plus de sujets ayant des valeurs voisines de $50 \text{ mUI ml}^{-1}\text{mn}$ que dans le groupe témoin I où le nombre maximum de sujets se trouve aux alentours des valeurs 20 - 30 $\text{mUI ml}^{-1}\text{mn}$.

Pourcentage de C.K. M.B. / Signes E.C.G.	Aucune modi- fication si- gnificative Groupe I	Infarctus incertains Groupe II	Ischémie lésion Groupe III	Infarctus certains Groupe IV	TOTAL
≤ 7	37	9	9	14	69
Entre 7 et 10	15	4	2	5	26
> 10	3	2	1	0	6
	55	15	12	19	

Tableau récapitulatif de pourcentage de C.K. - M.B.
en fonction des classes déterminées par l' E.C.G.

TABLEAU N ° 11

La valeur moyenne du taux cumulé de C.K. - M.B. est de :

- $26,5 \pm 14$ UI ml^{-1}mn pour le groupe I,
- $26,3 \pm 9,5$ UI ml^{-1}mn pour le groupe II,
- $22,1 \pm 13,3$ UI ml^{-1}mn pour le groupe III,
- $56,3 \pm 30,2$ UI ml^{-1}mn pour le groupe IV.

On a une différence significative de répartition de la valeur du taux cumulé de C.K. - M.B. selon les groupes (analyse de variance significative à moins de 1 %).

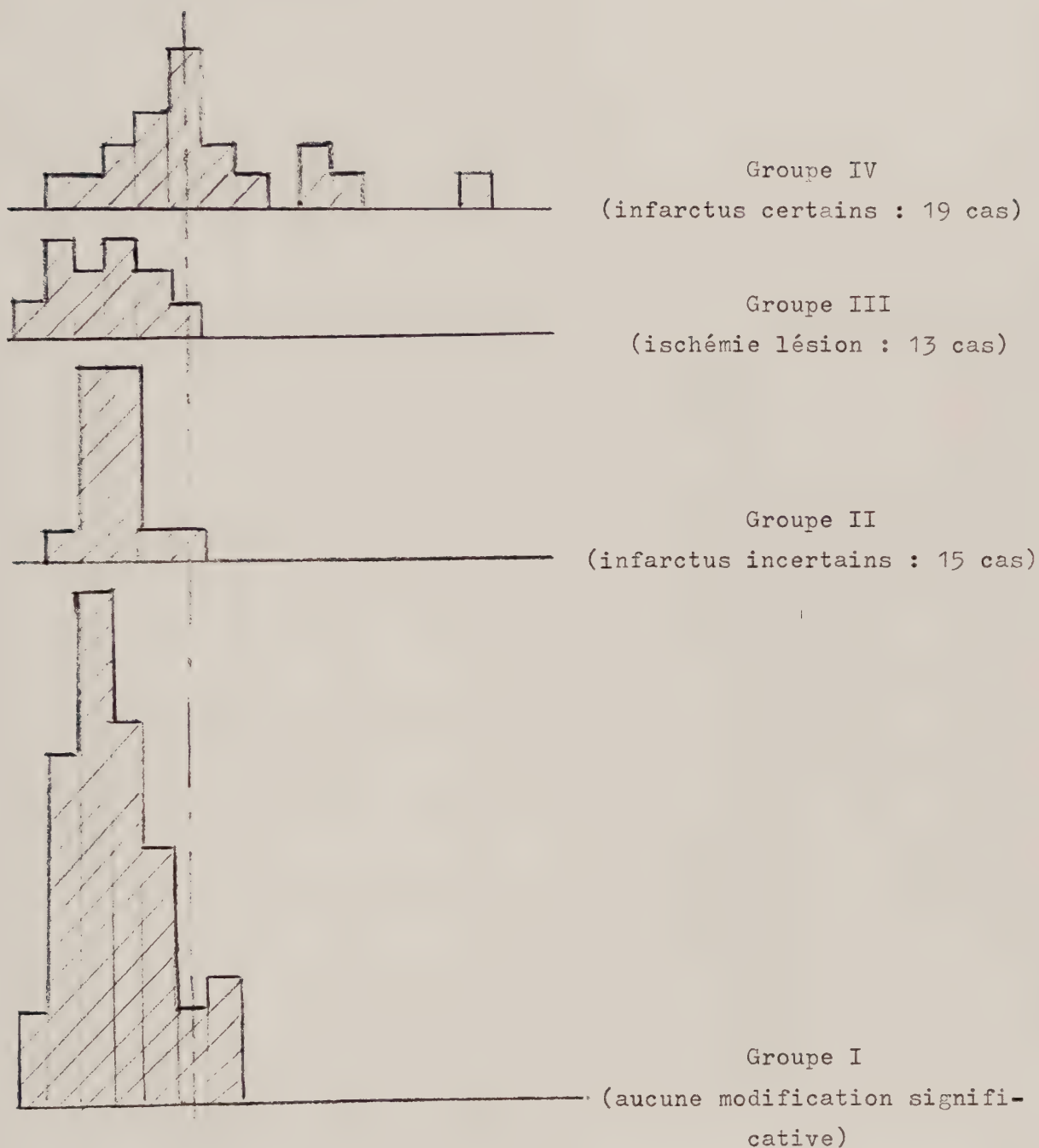
On ne note pas de différence significative entre les groupes I et II, I et III. Par contre cette différence est significative entre les groupes IV et I (test t significatif à moins de 1 %).

Si on revient sur ce tableau, on constate qu'il n'y a que 2 infarctus électriques certains ayant un taux cumulé inférieur à 30 UI ml^{-1}mn , sur un total de 19. En comparaison, dans le groupe I où il n'y a pas de modifications électriques significatives, il y a 35 sujets ayant un taux inférieur à 30 UI ml^{-1}mn et seulement 5 cas ayant un taux supérieur à 50 UI ml^{-1}mn .

On voit donc qu'il y a peu d'infarctus électriques certains, ayant un taux de C.K. - M.B. cumulée, inférieur à 30 UI ml^{-1}mn (10,5 %) et de même il y a peu de sujet du groupe I à avoir un taux supérieur à 50 UI ml^{-1}mn (8,8 %). Entre 30 et 50 UI ml^{-1}mn le doute subsiste mais on peut noter qu'il y a comparativement plus de sujet présentant un infarctus électrique certain (8/19) que de sujets du groupe témoin I (17/57). On note aussi qu'il n'y a que 5 sujets à dépasser le taux de 65 UI ml^{-1}mn : ce sont 5 infarctus électriques certains.

2.6. - Forme de la courbe (cf tableau n° 13)

Le tableau obtenu à partir de la classification des courbes, comme il a été défini dans le chapitre méthode d'analyse, ne permet pas de tirer des conclusions. Le seul élément marquant est le fait qu'il n'y a qu'une courbe d'infarctus électrique certain à n'avoir aucun pic supérieur à 15 mUI/ml alors qu'il y a 25 cas du groupe témoin I à réaliser ce type de courbe. On note aussi que la majeure partie des sujets du groupe IV présente une courbe de type III. Mais 20 sujets du groupe I présentent aussi ce type de courbe.



Histogramme montrant la répartition des sujets
selon le taux cumulé de C.K. - M.B. dans les
différents groupes.

FIGURE N° 2

Taux cumulé de C.K. M.B. / Signes E.C.G.	Aucune modi- fication si- gnificative Groupe I	Infarctus incertains Groupe II	Ischémie lésion Groupe III	Infarctus certains Groupe IV	TOTAL
≤ 30 UI ml ⁻¹ mn	35	11	9	2	57
entre 30 et 50 UI ml ⁻¹ mn	17	4	4	8	33
> 50 UI ml ⁻¹ mn	5	0	0	9	14
	57	15	13	19	

Tableau récapitulatif de la distribution des malades
par rapport au taux cumulés de C.K. - M.B. en fonc-
tion des classes déterminées par l'E.C.G.

TABEAU N° 12

Forme de courbe	Aucune modification significative	Infarctus incertains	Ischémie lésion	Infarctus certains	TOTAL
Signés E.C.G.	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	
Courbes sans pic 15 mUI malgré une activité C.K. M.B. durant 48 heures	25	7	5	1	38
Courbes avec pic 15 mUI avec retour à la normale (0-5) en 48 h	10	6	1	4	21
Courbes avec : réascension à des taux 15 mUI + persistance de l'activité à 48h (10mUI)	20	2	6	14	42
	55	15	12	19	

Tableau récapitulatif de la classification des formes de courbes par rapport aux classes déterminées par

1°E.C.G.

TABEAU N° 13

2.7. - Taux total de C.K. contemporain du pic le plus élevé (cf tableau n° 14)

On ne note pas de différence significative entre les groupes I et II, I et III. Par contre le groupe IV est significativement différent du groupe I ($\chi^2 < 0,01$) : le taux de C.K. total contemporain du 1er pic est le plus souvent supérieur à 210 mUI/ml (18 cas / 19) alors que la répartition pour le groupe I montre 35 cas supérieurs à 210 mUI/ml, 22 cas inférieurs.

On peut donc conclure que lorsque le taux de C.K. total est inférieur à 210 mUI/ml, il y a peu de chance pour qu'il y ait un infarctus. Par contre dans les valeurs hautes on majore avec la mesure de la C.K. total, le nombre de faux positifs.

2.8. - Etude de quelques cas particuliers

2.8.1. - Sujets ayant un temps de C.E.C. sortant de l'écart type, soit supérieur à 96 mn (cf tableau n° 15)

On constate qu'il y a 18 malades ayant eu un temps de C.E.C. supérieur à 96 mn; ; 12 d'entre eux ont un taux cumulé de C.K. - M.B. supérieur à 30 UI ml⁻¹ mn, ce qui semblerait indiquer que le temps de C.E.C. influe sur la libération de l'isoenzyme M.B. Il n'y a pas de différence de répartition selon les groupes électrocardiographiques ; mais on peut noter que 2 cas du groupe I ont des taux supérieurs à 50 (faux positif)

2.8.2. - Nombre de chocs de défibrillation per-opératoire, supérieur ou égal à 3 (cf tab. n° 16)

On constate qu'il y a en tout 14 malades dans ce cas repartis entre les différents groupes électrocardiographiques. Il n'y a pas de différence significative entre les différents groupes. D'autre part, il ne semble pas que le taux de C.K. - M.B. libéré, augmente avec le nombre de choc.

Pic de C.K. total	Aucune modification significative Groupe I	Infarctus incertains Groupe II	Ischémie lésion Groupe III	Infarctus certains Groupe IV	TOTAL
Signes E.C.G.					
≤ 210 mUI/ml	22	8	6	1	37
>210 mUI/ml	35	5	9	18	67
	57	13	15	19	

Tableau récapitulatif des malades selon l'amplitude du pic de C.K. totale contemporain du pic le plus élevé de C.K. - M.B.

TABLEAU N° 14

Taux de C.K.M.B. UI ml ⁻¹	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	TOTAL
30	2	3	1	0	6
entre 30 et 50	6	0	0	3	9
50	2	0	0	1	3
	10	3	1	4	

Tableau récapitulatif des malades ayant présenté un
temps de C.E.C. supérieur à 96 mn.

TABLEAU N° 15

Taux de C.K.M.B. UI ml ⁻¹	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	TOTAL
30	1 (3)	1 (3)	2 (3,3)	1 (10)	5
entre 30 et 50	4 (8,8, 3,3)	0	1 (5)	2 (4,5)	7
50	0	0	0	2 (10,3)	2
	5	1	3	5	

Tableau récapitulatif des sujets ayant eu plus de
trois chocs de défibrillation per-opératoire.

TABLEAU N° 16

2.8.3. - Cas de bas débit

Dans notre étude il y a 2 cas de bas débit, 1 dans le groupe II et 1 dans le groupe IV. Nous n'avons pas noté d'activité C.K. - M.B. particulièrement élevée dans aucun d'eux.

En conclusion à cette analyse, nous constatons que seuls le taux cumulé de C.K. - M.B., l'amplitude du plus grand pic (P), l'amplitude du 1er pic (P1), présentent un intérêt puisqu'ils sont toujours significativement élevés dans les cas d'infarctus électriques certains.

VII - DISCUSSION

En préalable à celle-ci, il convient de noter que l'étude de l'isoenzyme M.B. de la C.K. a été réalisée par rapport aux données de l'électrocardiogramme, ce qui pose un problème, lui-même n'étant pas d'une fiabilité absolue.

Le nombre d'infarctus per et post-opératoires immédiats trouvés dans cette étude (18,2 %) est comparable à celui rapporté par d'autres équipes (63,56,82). Cependant certains auteurs pensent que l'électrocardiogramme a tendance à sousestimer le nombre d'infarctus du myocarde en chirurgie de revascularisation myocardique (98).

Quant aux résultats obtenus par l'analyse de la courbe de C.K. - M.B., ils prêtent eux aussi à discussion.

I - Etude chronologique

Si, pour notre part nous trouvons une heure d'apparition moyenne (3 heures), qui correspond au prélèvement effectué durant la C.E.C. ou à la fin de celle-ci et si, cette donnée est confirmée par la plupart des équipes (21, 14) par contre, nous trouvons, dans le groupe sans lésions cardiaques à l'E.C.G., une activité C.K.-M.B. qui dure le plus souvent 48 heures ou plus alors que certains travaux font état d'une disparition de celle-ci dès la 6ème heure et au plus tard à la 14ème (92).

D'autre part, si certaines études font état d'une apparition constante de la fraction M.B. de la C.K. en chirurgie de revascularisation myocardique (21,53), certains auteurs ne la retrouve pas chez tous leurs sujets (92, 137, 96). Pour notre part, il n'y a pas apparition de cette fraction dans 3 cas sur 104 : deux fois chez des sujets ne présentant aucune modification électrique, une fois chez un malade dont l'électrocardiogramme présentait des signes d'ischémie-lésion dès le 1er jour post-opératoire.

A noter aussi, que dans 18 cas la fraction M.B. de la C.K. est présente avant l'induction (temps 0) traduisant probablement une dette myocardique en oxygène. La plupart des auteurs ne retrouve pas l'isoenzyme M.B. de la C.K. avant le début de l'intervention chez leurs patients (21); toutefois OLDHAM et Coll. en trouvent dans 3 % de leurs cas (92). Ceci peut être rattaché aux populations étudiées respectivement; la notre présentant un certain nombre de sujets en équilibre instable du point de vue myocardique.

2 - Etude morphologique de la courbe

L'allure des courbes que nous avons obtenu, ne présente pas l'aspect typique avec ascension régulière et décroissance monoexponentielle avec parfois réascension retrouvée par certaines équipes (21, 65)

Ce type de courbe permet le calcul de Kd et par là, la connaissance exacte de la quantité de C.K. - M.B. libérée par le myocarde (120, 21)

L'allure de nos courbes est d'aspect plus anarchique avec un, deux, trois pics, présence de plateaux (aspect retrouvé par certains auteurs (92)) et ce quelque soit la catégorie à laquelle appartienne le sujet (cf figures n° 3 à 9) aussi le calcul du kd

s'est-il avéré impossible et nous avons dû nous contenter d'utiliser la quantité d'isoenzyme M.B. de la C.K. présente dans le sérum durant les 48 premières heures.

Si nous étudions les deux autres éléments significatifs P1 et P (pic le plus élevé), on note qu'ils sont confondus dans 29 cas/57 dans la population ne présentant pas de signes électriques significatifs à l' E.C.G. et dans 6 cas/19 dans le groupe des infarctus certains. La valeur atteinte par le pic le plus élevé P lorsque le taux cumulé dépasse $65 \text{ UI ml}^{-1}\text{mn}$ (seuls des infarctus certains dépassent cette valeur) est de 55 mUI/ml au moins ; Il n'est qu'un seul cas de faux positif.

Ces deux éléments entrent en fait dans l'aspect général de la courbe dont certains auteurs recommandent l'analyse (21) car elle serait très significative. En fait, dans notre étude, le seul élément utilisable que l'on puisse mettre en évidence en étudiant l'aspect général de chaque courbe, c'est qu'il n'y a presque jamais d'infarctus électrique certain (1 cas/19) avec une activité de l'isoenzyme M.B. de la C.K. ne dépassant pas 15 m UI/ml . Par ailleurs, si la plupart des sujets du groupe IV ont une courbe de type III (14 cas/19) ceci n'est pas exploitable étant donné que 20 patients appartenant au groupe I présentent un tel type de courbe.

3 - Etude de la surface

On la calcule par la surface délimitée par la courbe d'activité de la C.K. - M.B. Si cette valeur du taux cumulé de C.K. - M.B. est significativement différente entre les sujets ne présentant aucune modification électrique significative et ceux dont l'électrocardiogramme témoigne d'un infarctus certain apparu en per ou post-opératoire immédiat, il n'en demeure pas moins un certain nombre de cas litigieux. En effet, dans la série de nos infarctus électriques certains, nous notons 2 cas où la valeur du taux cumulé de C.K. - M.B. durant les 48 premières heures est inférieur à $30 \text{ UI ml}^{-1}\text{mn}$, soit 10,5 % de faux négatif par rapport aux résultats électrocardiographiques.

De même si la majorité des sujets présentant un taux cumulé de C.K. - M.B. supérieur à $50 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$, sont des infarctus (9 cas/14) il y a aussi 5 sujets n'ayant présenté aucune modification électrique significative ; si dans 2 cas on peut expliquer ce taux élevé par un temps de C.E.C. élevé, dont certains auteurs ont montré qu'il intervenait sur la quantité de C.K. - M.B. libérée (65,92,89) il reste 3 cas d'élévation inexpliquée : électrocardiogramme n'ayant pas permis le diagnostic (faux négatifs et faux positifs dans 34 % des cas (31)) ou autre cause ?

D'autre part il y a un certain nombre de cas où le taux cumulé est compris entre 30 et $50 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$, ne permettant pas de faire une différence entre les sujets présentant un infarctus électrique certain et ceux dont l'électrocardiogramme est négatif.

Cependant on peut noter que lorsque ce taux atteint $65 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$, seuls des sujets ayant présenté un infarctus électrique certain (25 % des cas d'infarctus) sont retrouvés. Ces résultats, à savoir qu'en cas de valeur basse nous avons un bon test négatif (uniquement 10,5 % d'erreur dans notre étude comparée aux résultats électriques) et lors de valeurs hautes (supérieur à $65 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$) un très bon test positif (pas de faux positif dans notre étude), sont confirmés par un certain nombre de travaux (21, 92). Cependant dans le cas de valeur intermédiaire l'interprétation est difficile. L'ensemble rendant l'utilisation de l'isoenzyme M.B. de la C.K. peu commode en chirurgie de revascularisation myocardique comme l'ont démontré certains auteurs utilisant en plus de dosage de l'isoenzyme M.B., de l'E.C.G., la scintigraphie pré et post-opératoire et la coronarographie dans les cas litigieux (80). Pour eux l'électrocardiogramme reste l'examen le plus fiable. Il faut aussi remarquer que lorsque ce taux cumulé est supérieur à $65 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$, le pic de C.K. totale contemporain du pic le plus élevé de l'isoenzyme M.B. est toujours supérieur à 700 mUI/ml alors qu'il n'y a que 5 cas sur 57 dans le groupe n'ayant présenté aucune modification significative à dépasser cette valeur, soit 8,8 % de faux positif. Par contre si on prend la limite de 210 mUI/ml comme il l'est indiqué dans le protocole on multiplie le nombre de faux positif par 6.

Pour ce qui est des cas où l'on a un doute quant à la réalité de la nécrose (groupe II), aucun des paramètres étudiés n'a permis de faire une distinction d'avec le groupe ne présentant aucune altération électrique. Aussi peut-on se demander avec un certain nombre d'auteurs (15, 71) si ce dosage est utile, bien que plusieurs publications semblent témoigner de l'intérêt qu'il présenterait en chirurgie de revascularisation myocardique (21, 92).

Par ailleurs, il ne permet pas de diagnostiquer une ischémie-lésion ce qui aurait été un élément important (on trouve dans une étude, cependant, un résultat permettant de différencier les sujets indemnes, des sujets présentant une ischémie-lésion et de ceux présentant une nécrose (98)).

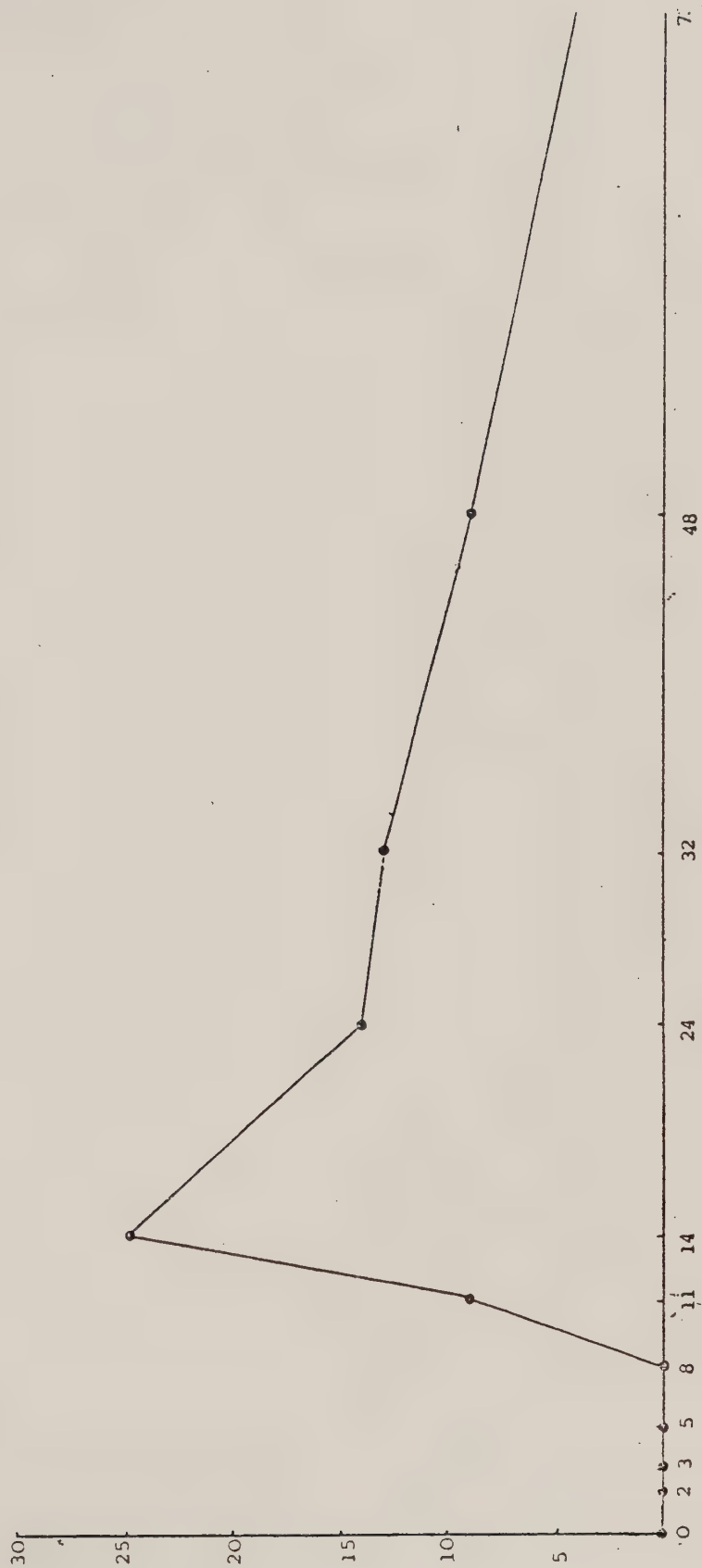
L'étude des cas ayant présenté un temps de C.E.C. supérieur à 96 mn semble confirmer un fait déjà mentionné par plusieurs auteurs : l'augmentation du taux de C.K. - M.B. avec la durée de la C.E.C. (65, 89). Par contre nous n'avons pas trouvé d'augmentation significative du taux de l'isoenzyme M.B. de la C.K. avec le nombre de chocs électriques de défibrillation per-opératoire.

Contrairement aux données de la littérature (45) et aux résultats obtenus sur une série de valvulaires réalisée à l'Hopital Cardiologique de LYON, on ne note pas dans les 2 cas de bas débit que nous avons d'augmentation majeure de l'isoenzyme M.B. de la C.K.

BERG... Jean

31.03.78 : Pontage I.V.A + Cor.D

Sujet n'ayant présenté aucune
modification significative.



ST-0683 1975

S 0 ... Pierre
Pontage Coronaire D (22.10.76)

Sujet n'ayant présenté aucune
modification significative.



FIGURE N° 4

SIM... André
Pontage I.V.A + Coronaire droite (10.05.77)

Sujet n'ayant présenté aucune
modification significative.

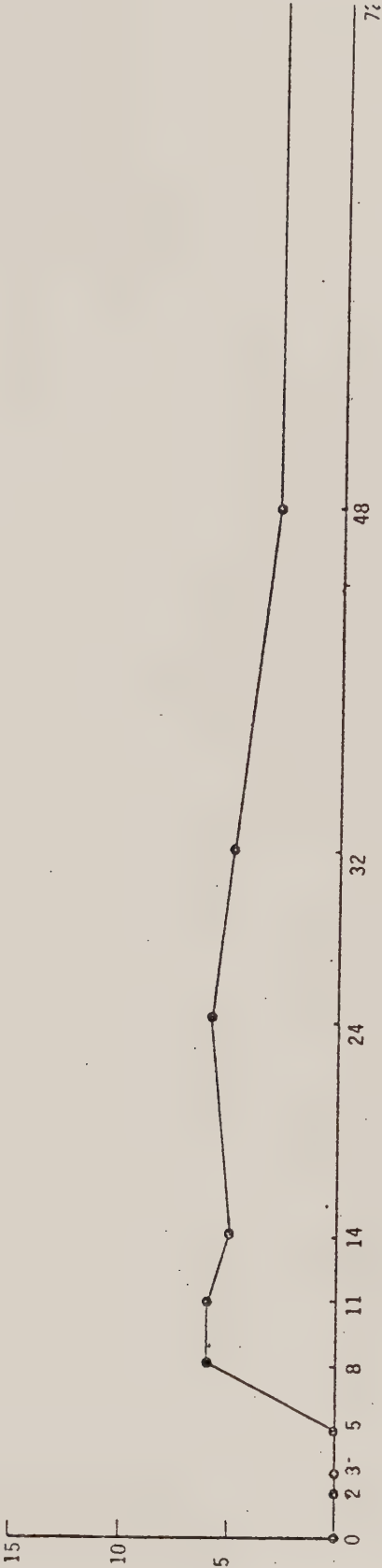


FIGURE N° 5

ERA... Otto

(23.5.77 : Pontage veineux IVN)

Sujet n'ayant présenté aucune
modification significative.

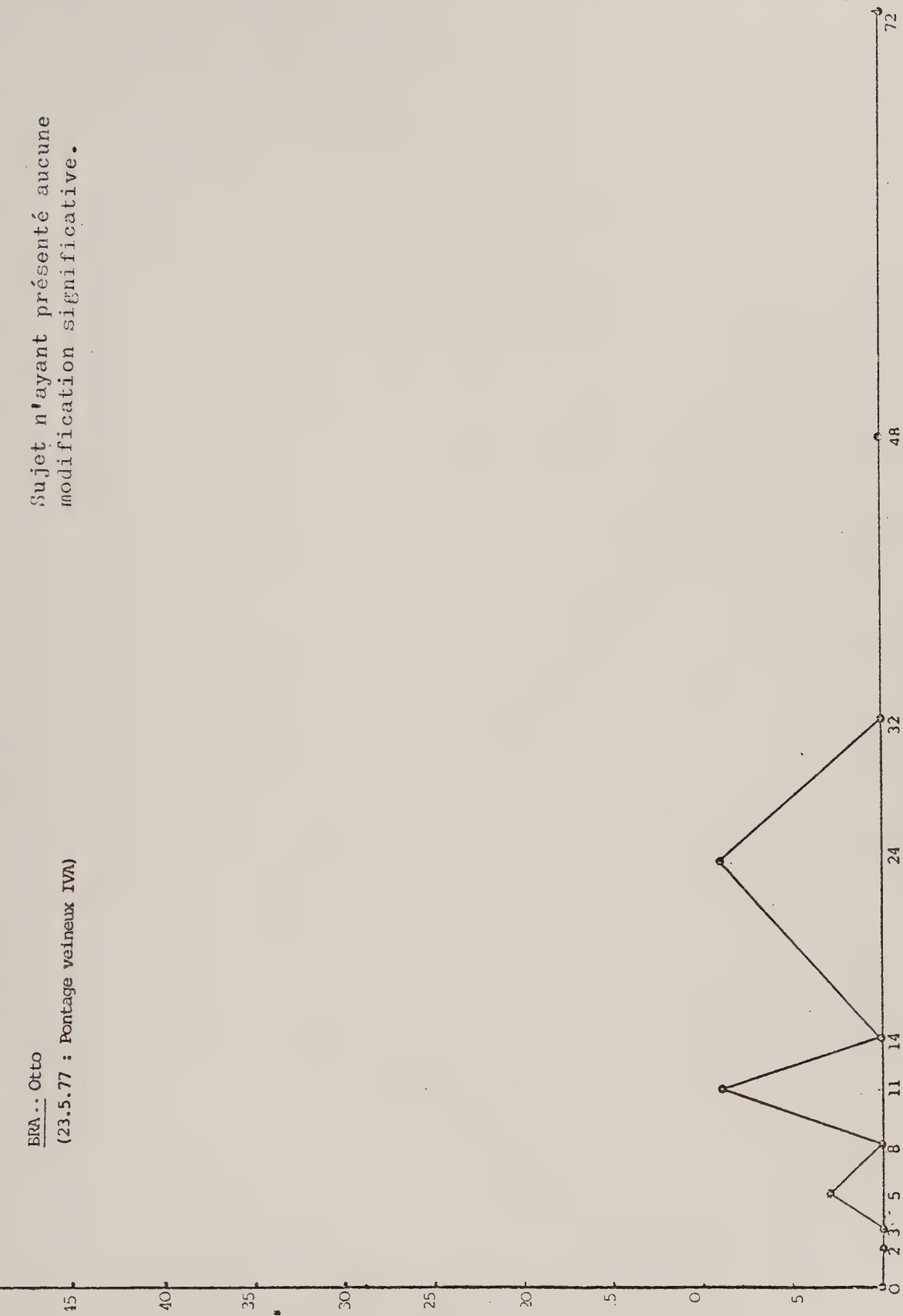


Figure N° 6

LAU... ' Gaston

Pontage I.V.A. (30.3.77)

Sujet ayant présenté un infarctus certain.

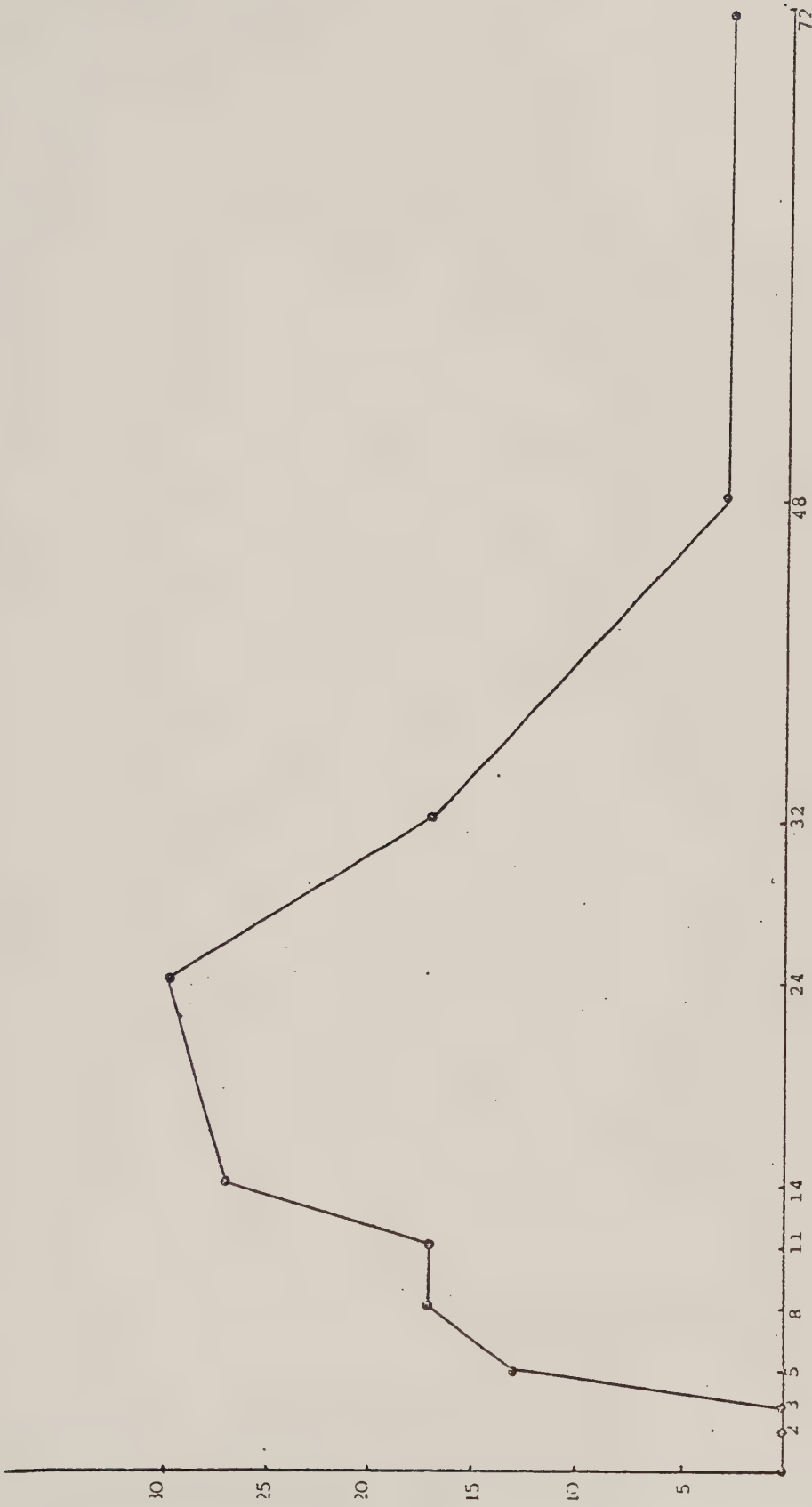


Figure N° 7

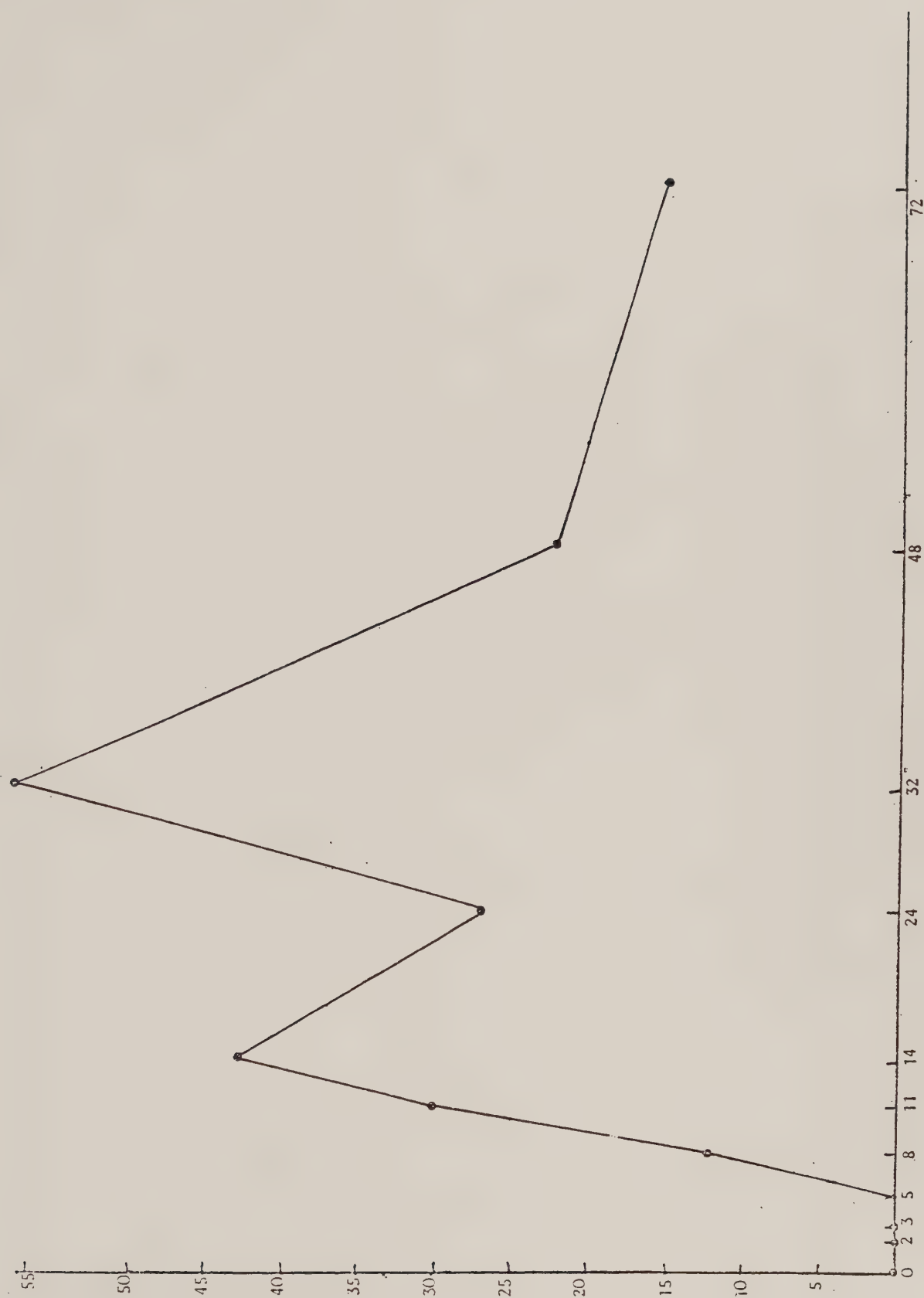


Figure N° 8

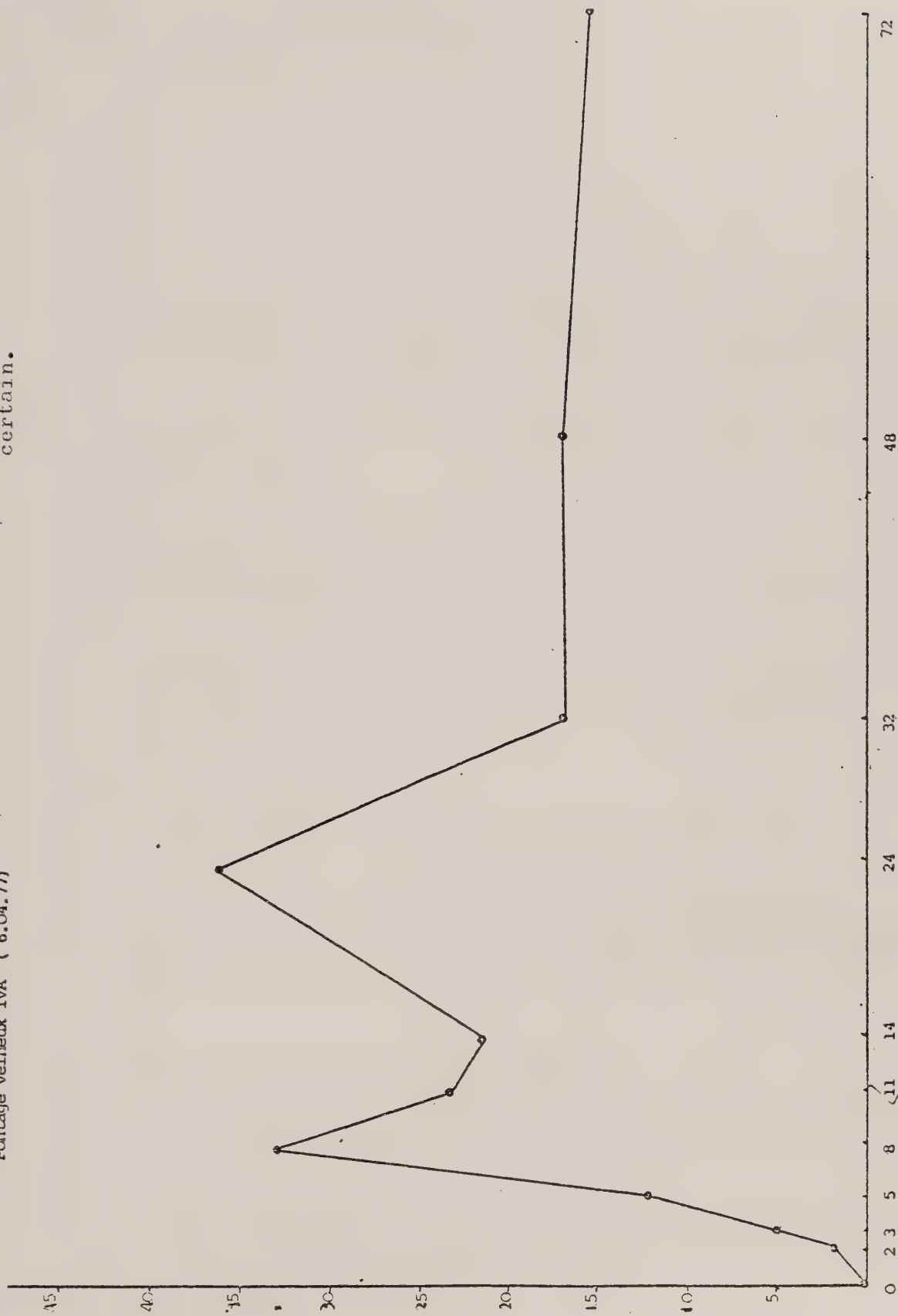


Figure N° 9

- C O N C L U S I O N -

Cette étude a été entreprise dans le but de préciser si le dosage de l'isoenzyme MB de la créatinekinase peut constituer un moyen fiable et précoce de diagnostic de l'infarctus du myocarde péri-opératoire après intervention pour pontage aorto-coronaire.

Elle porte sur 104 dossiers, l'examen de référence étant l'électrocardiogramme, ce qui d'emblée pose un problème car sa fiabilité n'est pas absolue.

De cette étude comparée, on peut conclure :

1) En cas de valeurs basses :

- du taux cumulé de CK.MB (inférieures à $30 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$)
- du pic le plus élevé (inférieures à 20 mUI/ml)

l'isoenzyme MB de la créatinekinase a un intérêt certain dans le diagnostic de la nécrose myocardique dans les 48 premières heures : en effet, étant donné le faible taux de faux **négatifs** (10,5 %), elle permet de l'infirmier.

2) En cas de valeurs hautes :

- d'une part du taux cumulé de CK.MB (supérieures à $65 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$)
- d'autre part du pic le plus élevé (supérieures à 55 mUI/ml)

le dosage de la CK.MB présente également un intérêt : il permet d'affirmer le diagnostic de nécrose (un seul cas avec pic le plus élevé supérieur à 55 mUI/ml sans image électrocardiographique de nécrose concomitante mais avec taux cumulatif inférieur à $65 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$).

3) En cas de valeurs intermédiaires :

- taux cumulé compris entre 30 et $50 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$ et pic le plus élevé entre 20 et 30 mUI/ml : le dosage CK.MB ne permet pas de trancher et ne concorde pas avec l'étude électrocardiographique.
- taux cumulé entre 50 et $65 \text{ UI ml}^{-1} \text{ mn}$ et pic le plus élevé entre 30 et 55 mUI/ml : il y a un assez grand nombre de faux positifs (5 cas/57 si on prend en considération le taux cumulé, 6 cas/57 si on prend le pic le plus élevé).

EN CONCLUSION, le dosage de la CK.MB n'a une signification dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde péri-opératoire que dans les limites extrêmes.

A l'issue de ce travail peuvent être faites deux propositions :

- 1) Refaire cette étude de la concordance des dosages de CK.MB avec la survenue de nécrose myocardique péri-opératoire en prenant comme références des éléments ayant une plus grande fiabilité :
 - . évolution à long terme de la maladie (apparition ou non d'une I.V.G. ischémique), ce qui pourrait donner une valeur pronostique à cet examen.
 - . étude de la coronarographie et ventriculographie de contrôle post-opératoires.
 - . concordance avec les résultats de l'anatomo-pathologie en cas de décès post-opératoire précoce.
- 2) Et en attendant les résultats de ces études, faire le diagnostic d'infarctus du myocarde péri-opératoire, non pas sur un seul examen mais sur les résultats cumulatifs de plusieurs : électrocardiogramme, vectocardiogramme, enzymologie (G.O.T., L.D.H., C.P.K. et iso-enzymes), associés si possible à l'échocardiographie, la scintigraphie cardiaque, la cartographie épica-dique ...

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon Sud

Professeur J. NORMAND

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 4 DECEMBRE 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

Dr. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AHUMADA G ; ROBERTS R ; SOBEL BE ;
Evaluation of myocardial infarction with enzymatic indices.
Prog. Cardiovasc. Dis. 1976, 18 (5) p. 405-20.
- 2 - ALDERMAN EL ; MATLOF H.J. ; SHUMWAY N.E. ; HARRISON D.C. ;
Evaluation of enzyme testing for the détection of myocardial
infarction following direct coronary surgery.
Circulation, 1973, Vol. XLVIII, p. 135-140.
- 3 - ALEYASSINE H. ; TONKS D.B. ; KAYE M. ;
Natural fluorescence in serum of patients with chronic renal
failure not to be confused with creatine kinase BB isoenzyme
Clin. Chem., 1978, 24, p. 492.
- 4 - ALLARD D. ; CABROL C. ;
Etude des isoenzymes de la créatine phosphokinase.
Path. Biol., 1970, 18, 19-20, p. 847-850.
- 5 - ANIDO V. ; CONN R.B. ; MENGOLI H.F. ;
Diagnostic efficacy of myocardial creatine phosphokinase using
polyacrylamide disk gel electrophoresis.
Amer J. Clin. Pathol., 1975, 61, p. 599-605.
- 6 - ATZENI E. ; DESSALVI F. ; BINAGHI F. ; CORTI D. ; PITZUS F. ;
The spécificity of the C.P.K. - M.B. enzyme kinetic test for
the diagnosis of acute myocardial infarction . (Res.)
G. Ital. Cardiol., 1977, 7 (8) p. 770-5.
- 7 - BART B.I. ; GRATSIANSKI I N.A. ;
Activity of certain blood enzymes in patients with myocardial
infarct complicated by shock. (Res.)
Kardiologia, 1975, 15 (2), p. 84-9.
- 8 - BAYER P.M. ; GERGELY Th. ; GABL F. ; DEUTSCH E. ;
Serum induced changes in électrophoretic mobility of creatine
phosphokinase isoenzymes.
Clin. Chim. Acta, 1977, 79, p. 261-263.
- 9 - BLOMBERG D.J. ; KIMBER W.D. ; BURKE M.D. ;
Creatine kinase isoenzymes. Predeictive value in the early
diagnosis of acute myocardial infarction.
AM. J. Med., 1975, 59 (4), p. 464-9.
- 10 - BOCCALON H. ; PUEL P. ; ENJALBERT A. ; COLOMBANI J.C. ;
VIGREUX P. ;
Intérêt de l'isoenzyme M.B. de la créatine kinase pour le diag-
nostic de l'infarctus du myocarde après chirurgie coronaire.
Nouv. Presse Méd., 1978, 7 (23), p. 2079.

- 11 - BONDAR R. ; SHEVCHIK D. ;
Séparation of C.P.K. isoenzymes by D.E.A.E. sépharose.
Clinical Chemistry, 1978.
- 12 - BRISSE B. ; DITTERICH H. ; SCHERER H.E. ; BACHER J. BENDER F. ;
Differential diagnosis of a recent heart infarct in the post-operative course with C.K. - M.B. determinations. (Res.)
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch, 1977, 43, p. 264-5,
- 13 - BUEGE J.A. ; DOERR M.L. ; DOBLER G.L. ; RAUTELA G.S. ;
Dosage de la C.K. - M.B. dans le sérum humain par une méthode entièrement automatique sur colonne.
Quatrième colloque international de Biologie Prospective
PONT-à-MOUSSON, Octobre 1978, rapporté dans Ann. Biol. Clin.
1978, 36, p. 254.
- 14 - CODD J.E. ; SULLIVAN R.G. ; WEINS R.D. ; BARNER H.B. ;
KAISER G.C. ; WILLMAN V.L. ;
Myocardial injury following myocardial revascularization.
Detection by isoenzyme analysis.
Circulation, 1977, 56 (3 Pt 2 Suppl), p. 1149-53.
- 15 - CODD J.E. ; KAISER G.C. ; WEINS R.D. ; BARNER H.B. ; WILLMAN V.L. ;
Myocardial injury an by pass grafting. Value of serum enzymes
in diagnosis.
J. of thoracic and cardiovascular surgery, 1975, 70 (3),
p. 89 -94.
- 16 - COLEMAN R.E. ; KLEIN M.S. ; ROBERTS R. ; SOBEL B.E. ;
Improved detection of myocardial infarction with technetium-
99 m stannous pyrophosphate and serum M.B. creatine phospho-
kinase.
Am. J. Cardiol., 1976, 37 (5), p. 732-5.
- 17 - COOLEN R.B. ; HERBSTMAN R. ;
Artifactual brain (BB) creatine kinase (CK) isoenzyme in kidney
transplant and renal dialysis patients.
Clin. Chem., 1977, 23, p. 1142.
- 18 - CRAIG F.A. ; SMITH J.C. ; FOLDES F.F. ;
Effect of dilution on the activity of serum creatine phospho-
kinase.
Clin. Chim. Acta, 1967, 15, p. 107.
- 19 - DAWSON D.M. ; EPPENBERGER H.M. ; KAPLAN N.O. ;
Creatine kinase : evidence for a dimeric structure.
Bioch. and Biophys. Res. Comm., 1965, 21, p. 346-353.

- 20 - DELAYE J. ; MIKAELOFF Ph. ; CHASSIGNOLE J. ; FREILLAT A. ;
JANIN A. ; ESTANOVE S. ; DUGRES B. ; GONIN A. ;
L'infarctus myocardique dans les suites précoces de la chi-
rurgie de revascularisation myocardique : incidence, étude
clinique et mécanismes.
Arch. Mal. Coeur, 1976, 69 (7), p. 701-710.
- 21 - DELVA E. ; MAILLE J.G. ; SOLYMOSS B.C. ; CHABOT M. ;
GRONDIN C.M. ; BOURASSA M.G. ;
Evaluation of myocardial damage during coronary artery graf-
ting with serial determinations of serum C.P.K. - M.B. iso-
enzyme.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1978, 75 (3), p.467-75.
- 22 - DELVA E. ; MAILLE J.G. ; SOLYMOSS B.C. ; CHABOT M. ;
ESTANOVE S. ; LOUISOT P. ;
Infarctus péri-opératoire en chirurgie coronarienne. Intérêt
du dosage de l'iso-enzyme M.B. de la C.P.K.
Coeur, 1977, vol. VIII n° 4, p. 835-853.
- 23 - DEUL D.H. ; VAN BREEMEN J.F.L. ;
Electrophoresis of creatine phosphokinase from various organs.
Clin. Chim. Acta, 1964, 10, p. 276-283.
- 24 - DINGEON B. ; ROULLET A. ;
Isoenzymes de la creatine phosphokinase sérique ; méthodes
rapides commercialement disponibles.
Clin. Chim. Acta, 1977, 75, p.343-347.
- 25 - DIXON S.H. ; LIMBIRD L.E. ; ROE C.R. ; WAGNER G.S. ;
OLDHAM H.N. ; SABISTON D.C. ;
Recognition of postoperative acute myocardial infarction
Application of isoenzyme techniques.
Circulation, 1973, 47-48, p. 111-137.
- 26 - DOBOSZ I ;
The influence of the Dilution Effect on Serum Creatine Phos-
phokinase Activity in Neuromuscular Diseases.
Clin. Chim. Acta, 1974, 50, p. 301.
- 27 - DUBO H. ; PARK D.C. ; PENNINGTON R.J.T. ; KALBAG R.M. ;
WALTON J.N. ;
Serum-creatine-kinase in cases of stroke, head injury and
meningitis.
Lancet, 1967, p. 743-748.
- 28 - EHSANI A. ; EWY G.A. ; SOBEL B.E. ;
Effects of electrical countershock on serum creatine phspho-
kinase (C.P.K.) isoenzyme activity.
Am. J. Cardiol., 1976, 37 (1), p. 12-8.

- 29 - ELEVITCH F.R. ; BROWNLOW K.A. ;
A new fluorometric determination of serum creatine phosphokinase isoenzymes : detection of C.P.K.₂ in myocardial infarction and fatal cardiovascular disorders.
J. Clin. Pathol., 1973, 59, p. 133.
- 30 - ELLIS R.J. ; KLIGFIELD P. ; GAY W ; EBERT P.A. ;
Distal coronary artery bypass : local occlusion vs. ischemic arrest.
Surgery, 1975, 78 (4), p. 424-9.
- 31 - ERIKSSON J. ; MULLER C. ;
Comparison between scalar and corrected orthogonal electrocardiogram in diagnosis of acute myocardial infarcts.
British heart journal, vol. XXXIV, n° 1, p. 81-86, 1972.
- 32 - FELD R.D. ; WITTE D.L. ;
Presence of creatine kinase BB isoenzyme in some patients with prostatic carcinoma.
Clin. Chem., 1977, 23/10, p. 1930-1932.
- 33 - FERLITSCH A. ; MATEJCEK E. ; STEINBEREITHNER K. ; CZERNY E.M. ; WICHE S. ;
The diagnostic value of C.K.-isoenzymes in suspected acute myocardial infarction. (Res.)
Dtsch. Med. Wochenschr., 1976, 101 (9), p. 312-7.
- 34 - FIOLET J.W. ; WILLE BRANDS A.F. ; LIE K.I. ; TER WELLE H.F. ;
Determination of creatine kinase isoenzyme M.B. (C.K. - M.B.) : comparison of methods and clinical evaluation.
Clin. Chim. Acta, 1977, 80 (1) p. 23-35.
- 35 - FONTAINE G. ; FRANCK R. ; BONNET M. et Coll. ;
Méthode d'étude expérimentale et clinique des syndromes de WOLFF-PARKINSON-WHITE et d'ischémie myocardique par cartographie et dépolarisation ventriculaire épicaudique.
Coeur et médecine interne, 1973, 12, p. 105.
- 36 - FONTAINE G. ; GUIRAUDON G. ; FRANCK R. et coll. ;
La cartographie épicaudique et le traitement chirurgical par simple ventriculotomie de certaines tachycardies ventriculaires rebelles par réentrées.
Arch. Mal. coeur, 1975, 68, p. 113.
- 37 - GALEN R. ;
Creatine kinase isoenzyme B.B. in serum of renal disease patients.
Clin. Chem., 1976, 22, p. 120.
- 38 - GALEN R. ;
The isoenzyme diagnosis of myocardial infarction.
Progress in human pathology, vol. 6, n° 2, p. 141-155, 1975.

- 39 - GALEN R.S. ; REIFFEL J.A. ; GAMBINO R. ;
Diagnosis of acute myocardial infarction. Relative efficiency
of serum enzyme and isoenzyme measurements.
JAMA, 1975, 232 (2), p. 145-7.
- 40 - GERHARDT W. ; LHUNGDahl L. ; BORJESSON J. ; HOFVENDAHL S. ;
BIRGIT HEDENAS ;
Creatine kinase B subunit activity in human serum. Development
of an immunoinhibition method for routine determination of
s-creatine kinase b-subunit activity.
Clin. Chim. Acta, 1977, 78, p. 29-41.
- 41 - GOULLE J.P. ; CRAMER J. ; MECHARD D. ; JEANMET A. ; LAINE G. ;
CAPRONNIER C. ;
L'infarctus du myocarde. Son intérêt biologique par le dosage
des isoenzymes de la créatine phosphokinase par une technique
simple.
Nouv. Press. Méd., 1975, 4 n° 4, p. 275.
- 42 - GOULLE J.P. ; MAITROT B. ; MECHARD D. ; LAINE G. ; CRAMER J. ;
LETRAC B. ; JEANMET A. ; DAVID N. ;
Séparation et dosage de l'isoenzyme M.B. de la créatine phos-
phokinase sérique.
Ann. Biol. Clin., 1975, 33, p. 385-390.
- 43 - GORMAN W.W., Jr. ; GORMAN E.M. ;
More on créatine kinase isoenzyme separations by column
chromatography.
Clin. Chem., 1976, 22, p. 1539.
- 44 - GRIFFITHS J. ; SHAW S. ;
Glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase (total and isoenzyme
activity) in the early diagnosis of myocardial infarction.
Clin. Chem., 1977, 23 (2 PT 1), p. 245-249.
- 45 - GUTOVITZ A.L. ; SOBEL B.E. ; ROBERTS R. ;
Progressive nature of myocardial injury in selected patients
with cardiogenic shock.
Am. J. Cardiol., 1978, 41 (3), p. 469-475.
- 46 - HIMBERT ; LENEGRE ;
Infarctus du myocarde.
Sandoz édition, PARIS, 1967.
- 47 - HOAG G.N. ; AMIES D.R. ;
Colorimetric determination of creatine phosphokinase isoenzymes
detection in tissues and serum, and usefulness as an aid to
diagnosis of myocardial infarction.
Clin. Biochem., 1977, 10 (2), p. 94-6.
- 48 - HOOTON, B.T. ; WATTS D.C. ;
A modified creatine kinase from dystrophic mouse skeletal
muscle.
Biochem. J., 1966, 99, p. 53.

- 49 - HOWARD P.F. ; BENCHIMOL A. ; DESSER K.B. ; REICH F.D. ;
GRAVES C. ;
Correlation of electrocardiogram and vectorcardiogram with
coronary occlusion and myocardial contraction abnormality.
Am. J. Cardiol., 1976, 38 (4), p. 582-587.
- 50 - HULTGAEN H.N. ; MIYAGAWA M. ; BUCK W. ; ANGELL W.W. ;
Ischémie myocardial injury during coronary artery surgery.
Amer. Heart J., 1971, 82, p. 624.
- 51 - I.F.C.C. SECTION ;
Methods for the measurement of catalytic concentration of
enzyme. Provisionnal recommandation (1974).
Clin. Chim. Acta., 1975, 61 (2), p. 11.
- 52 - JARMAKANI J.M. ; LIMBIRD L. ; GRAHAM T.C. ; MARKS R.A. ;
Effect of reperfusion on myocardial infarct, and the accuracy
of estimating infarct size from serum creatine phosphokinase
in the dog.
Cardiovasc. Res., 1976, 10 (2), p. 245-53.
- 53 - JEANMET A. ; CRAMER J. ; GOULLE J.P. ; MECHARD D. ; LAINE G. ;
MAITROT B. ; LETAC B. ;
L'iso-enzyme M.B. de la créatine phosphokinase dans l'infarc-
tus du myocarde.
Nouv. Presse Méd., 1978, 7, p. 177-181.
- 54 - JOCKERS-WRETOU E. ; PFLEIDERER G. ;
Quantitation of creatine kinase isoenzymes in human tissues
and sera by an immunological method.
Clin. Chim. Acta, 1975, 58, p.223-232.
- 55 - JOCKERS-WRETOU E. ; GRABERT K. ; PFLEIDERER G. ;
Quantitative immunologische bestimmung der isoenzyme der
creatinkinase in serum. (R.D.)
Z. Klin. Chem., 1975, 13, p.85-88.
- 56 - KAPLAN J.A. ; DUNBAR R.W. ; JONES E.L. ;
Nitroglycérin infusion during coronary artery surgery.
Anesthésiology, 1976, 45 (1), p. 14-21.
- 57 - KLAPDOR R. ; HARM K. ; KUGLER G. ;
Progress in the differential diagnosis of myocardial infarc-
tion by determining isoenzyme C.K. - M.B. with inhibitory
antibodies.
Dtsch. Med. Wochenschr., 1977, 102 (37), p. 1309-14.
- 58 - KLEIN M.S. ; SHELL W.E. ; SOBEL B.E. ;
Serum creatine phosphokinase (C.P.K.) isoenzymes after intra-
muscular injections, surgery and myocardial infarction.
Cardiovasc. Res., 1973, 7, p. 412.

- .59 - KLEIN MS. ; COLEMAN R.E. ; WELDON C.S. ; SOBEL B.E. ;
ROBERTS R. ;
Concordance of electrocardiographic and scintigraphic criteria of myocardial injury after cardiac surgery.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1976, 71 (6), p. 934-7.
- 60 - KRAFT J. ; AASTRUP H. ; SCHRODER P. ;
Diagnostic value for acute myocardial infarction of creatine kinase and lactate dehydrogenase isoenzymes compared with total enzymes. Creatine kinase isoenzyme specificity for myocardial damage.
Acta Med. Scand., 1978, 203 (3), p. 167-74.
- 61 - KUDIRKA P.J. ; BUSBY M.G. ; CAREY R.N. ; TOREN E.C. ;
Separation of creatine kinase isoenzymes by high pressure liquid chromatography.
Clin. Chem., 1975, 21, p. 450-52.
- 62 - KUPPER W. ; BLEIFELD W. ; HANRAT P. ; EFFERT S. ;
Evaluation of infarct size using serum concentration of the C.K. - M.B. isoenzyme. (Res)
Dtsch. Med. Wochenschr., 1978, 103 (13), p. 550-6.
- 63 - LANGON R.A. ; WILES I.C. ; PEDUZZI P.N. ; HAMMOND G.L. ;
COHEN L.S. ;
Incidence and mortality of perioperative myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting.
Circulation, 1977, vol. 56 (3) suppl. 2, p. 54-57.
- 64 - LEDERER W.H. ; GERSTBREIN H.L. ;
créatine kinase isoenzyme BB activity in serum of a patient with gastric cancer.
Clin. Chem., 1976, 22, 10, p. 1748-1750.
- 65 - LELL W.A. ; WALKER D.R. ; BLACKSTONE E.H. ; KOUCHOUKOS N.T. ;
ALLARDE R. ; ROE C.R. ;
Evaluation of myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass procedures with HALOTHANE - N₂O anesthesia and adjuvants.
Anesthesia and analgesia, 1977, 56 (4), p. 556.
- 66 - LEROUX M. ; JACOBS H.K. ; RABKIN S.W. ; DESJARDINS P.R. ;
Measurement of creatine kinase Z in human sera using a DEAE cellulose mini-column method.
C.C.A., 1977, 80, p. 253-264.
- 67 - LEUNIS J.C. ;
Separation chromatographique des isoenzymes de la creatine phospho-kinase du serum normal et après infarctus du myocarde.
Ann., Biol., Clin., 1973, 31, p. 369.

- 68 - LEVY G. ; ROMETTE J. ; ARDISSONE J.P. ; TOUZE J. ;
Quand doser l'isoenzyme M.B. de la créatine-kinase.
Nouv. Presse Méd., 1978, 7 (4), p. 285.
- 69 - LEVY G. ;
Place des dosages enzymatiques en cardiologie et en anes-
thésie réanimation.
Edition Boehringer Mannheim, 1975.
- 70 - LJUNGDAHL L. ; HOFVENDAHL S. ; GERHARDT W. ; BORJESSON J. ;
Creatine kinase B-subunit activity in human serum. Evaluation
of s-ck b-subunit activity in the diagnosis of acute myocar-
dial infarction. (Res.)
Clin. Chim. Acta, 1977, 78 (1), p. 43-53.
- 71 - LOWENTHAL I.S. ; PARISI A.F. ; TOW D.E. ; BARSAMIAN E.M. ;
SASAHARA A.A. ; Mc CAUGHAN D. ; CLEMSON H.C. ;
Diagnosis of acute myocardial infarction in patients under-
going open heart surgery : a comparison of serial myocardial
imaging with cardiac enzymes, electrocardiography, and vec-
tocardiography.
JNM, 1977, 18 (8), p. 770-5.
- 72 - Mc QUEEN M.J. and Coll. ;
Evaluation of the BMC column-chromatographic method for crea-
tine kinase isoenzyme M.B.
Clin. Chem., 1978, 24 (3), p. 519.
- 73 - MADIAS J.E. ;
On reporting cases of acute nontransmural myocardial infarction.
Arch. Intern. Med., 1978, 138 (1), p. 138-41.
- 74 - MARWS M.L. ; KERBER R.E. ;
Present status of the 99 m Technetium pyrophosphate infarct
scintigram.
Circulation, 1977, 56 (3), p. 335-339.
- 75 - MENOZZI C. ; FERRETTI P. ; GUIDUCCI U. ; BRUNO G. ; CASALI G. ;
Enzymatic assessment of the areas of necrosis. Diagnosis and
quantitative evaluation of acute myocardial infarct by means
of M.B. creatine kinase isoenzyme. Comparison with deduced
from creatine kinase activity. (Res.)
G. Ital. Cardiol., 1977, 7 (7), p. 677-84.
- 76 - MERCER D.W. ;
Separation of tissue and serum creatine kinase isoenzymes by
Ion-exchange column chromatography.
Clin. Chem., 1974, 20, p. 36.
- 77 - MERCER D.W. ; VARAT M.A. ;
Detection of cardiac-specific creatine kinase isoenzyme in sera
with normal or slightly increased total creatine kinase activi-
ty.
Clin. Chem., 1975, 21 (8), p. 1088-92.

- 78 - MERCER D.W. ; BONDAR R.J.L. ; MOSS G.A. ;
Poor separation of creatine kinase isoenzymes with column chromatographic kits.
Clin. Chem., 1976, 22 (4), p. 552-556.
- 79 - MICKLE D.A.G. ; WASHINGTON G.A. ; PORTER C.J. ;
Improved technique for developing creatine kinase isoenzyme bands by using a substrate in gelatin matrix.
Clin. Chem., 1978, 24, 4, p.698-700.
- 80 - MOORE C.H. ; GORDON F.T. ; ALLUMS J.A. ; REEVES T.J. ;
LOMBARDO T.A. ; BARCLAY G.W. ; BRADY A.B. ; SWEET R.L. ;
Diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass.
Ann. Thorac. Surg., 1977, 24 (4), p. 323-9.
- 81 - MORIN I., L. ;
Evaluation of current methods for creatine kinase isoenzyme fractionation.
Clin. Chem., 1977, 23, p. 205.
- 82 - MUNDTH E.D. , AUSTEN W.G. ;
Surgical measures for coronary heart disease.
N. Engl. J. Med., 1975, 293 (Part I) p. 13-19, (Part II) p. 75-80, (Part III) p. 124-130.
- 83 - NEALON D.A. ; HENDERSON R. ;
Lability of human creatine kinase isoenzyme at 37°C : a complication of electrophoretic separation.
J. Clin. Path., 1975, 28, p. 834-836.
- 84 - NEALON D.A. ; HENDERSON A.R. ;
Separation of creatine kinase isoenzymes in serum by Ion-exchange column chromatography (MERCER'S method, modified to increase sensitivity).
Clin. Chem., 1975, 21, p. 392-397.
- 85 - NEUMEIER D. ; KNEDEL M. ; WURZBURG U. ; HENRICH N. ; LANG H. ;
Immunologischer nachweis von creatinkinase-MB in serum beim myokardinfarkt. (Res.)
Clin. Wschr., 1975, 53, p. 329.
- 86 - NEUMEIER D. ; PRELLWITZ W. ; WURZBURG U. ; BRUNDOBLER M. ;
OLBERMANN M. ; JUST H.G. ; KNEDEL M. ; LANG H. ;
Determination of creatine kinase isoenzyme MB activity in serum using immunological inhibition of creatine kinase M subunit activity.
Clin. Chim. Acta, 1976, 73, p. 445-451.
- 87 - NEUMEIER D. ; PRELLWITZ W. ; SANDEL P. ; KNEDEL M. ;
Studies of activity kinetic of isoenzyme CK-MB in serum after myocardial infarction. (Res.)
Klin Wochenschr, 1978, 56 (9), p. 449-56.

- 88 - NEUTZE J.M. ; DRAKELEY M.J. ; BARRATT-BOYES .B.G. ;
HUBBERT K. ;
Serum enzymes after cardiac surgery using cardiopulmonary
bypass.
Amer. Heart J., 1974, 88 (4), p. 425-442.
- 89 - NEUTZE J.M. ; DRAKELEY M.J. ; BARRAT-BOYES B.G. ;
Serum enzymes after cardiac surgery under profound hypother-
mia with circulatory arrest and limited cardiopulmonary
bypass.
Amer. Heart J., 1974, 88 (5), p. 553-556.
- 90 - NORRIS R.M. ; WITHLOCK R.M.L. ; BARRATT-BOYES C. ; SMALL C.W.
Clinical measurement of myocardial infarct size. Modification
of a méthode for the estimation of total creatine phosphokina-
se release after myocardial infarction.
Circulation, 1975, 51, p. 614-620.
- 91 - OGUNRO E.A. ; HEARSE D.J. ; SHILLINGFORD J.P. ;
Creatine kinase isoenzymes : their separation and quantita-
tion.
Cardiovasc. Res., 1977, 11, p. 94-102.
- 92 - OLDHAM H.N. ; ROE C.R. ; YOUNG W.G. ; DIXON S.H. ; DURHAM N.C.
Intraoperative detection of myocardial damage during coronary
artery surgery by plasma creatine phosphokinase isoenzyme ana-
lysis.
Surgery, 1973, 74 (6), p. 917-925.
- 93 - OLIVER I.T. ;
A spectrophotometric method for the determination of creatine
phosphokinase and myokinase.
Biochem. J. , 1955, 61, p. 116.
- 94 - PASCUAL C. ; SEGURA R.M. ; SCHWARTZ S. ;
Situations that can lead to increased creatine kinase isoenzyme
BB activity in serum.
Clin. Chem., 1978, 24 (4), p. 729-730.
- 95 - PELLWITZ W. ; GEMPP-FRIEDRICH W. ; LANG H. ;
Immunologische bestimmung von isoenzymen in serum.
In : LANG H., RICK W., et ROKA L. Zusammenarbeit zwischen
klinik und klinischer chemie : anwendung immunologischer (Res.)
methoden p. 224, Heidelberg : Springer 1975.
- 96 - PYLE R.B. ; BLOMBERG D.J. ; BURKE M.D. ; LINDSAY W.G. ;
NICOLOFF D.M. ;
CPK-MB isoenzyme : use in diagnosis of acute myocardial infarc-
tion in the early postoperative period.
J. Thorac Cardiovasc. Surg., 1976, 71 (6), p. 884-90.

- 97 - RAOL S. ; LUKES J.J. ; AYRES S.M. ; MUELLER M. ;
New manual and automated method for determining activity of
creatine kinase isoenzyme MB by use of Dithiotreitol.
Clin. Applications,
Clin. Chem., 1975, 21, p. 1612.
- 98 - RIGHETTI A. ; CRAWFORD M.H. ; O'Rourke R.A. ; HARDARSON T. ;
SCHELBERT H. ; DAILY P.O. ; DE LUCA M. ; ASHBURN W. ;
ROSS J. Jr. ;
Detection of perioperative myocardial damage after coronary
artery bypass graft surgery.
Circulation, 1977, 55 (1), p. 173-8.
- 99 - ROARK S.F. ; WAGNER G.S. ; IZLAR H.L. Jr. ; ROE C.R. ;
Diagnosis of acute myocardial infarction in a community
hospital : significance of CPK-MB determination.
Circulation, 1976, 53 (6), p. 965-9.
- 100 - ROBERTS R. ; PARKER C.W. ; SOBEL B.E. ;
Detection of acute myocardial infarction by radioimmunoassay
for creatine kinase MB
The Lancet, 1977, 2 (8033), p. 319-22.
- 101 - ROBERTS R. ; SOBEL B.E. ;
CPK isoenzymes in evaluation of myocardial ischemic injury.
Clin. Chem., 1977, 23(3), p. 567-70.
- 102 - ROBERTS R. ; SOBEL B.E. ; LUDBROOK P.A. ;
Determination of the origin of elevated plasma CPK after
cardiac catheterization.
Cathet. Cardiovasc. Diagn., 1976, 2 (4), p. 329-36.
- 103 - ROBERTS R. ; SOBEL B.E. ;
Elevated plasma MB creatine phosphokinase activity. A speci-
fic marker for myocardial infarction in perioperative patients.
Arch. Intern. Med., 1976, 136 (4), p. 421-4.
- 104 - ROBERTS R. ; SOBEL B.E. ; PARKER C.W. ;
Immunologic detection of myocardial infarction with a radio-
immunoassay for MB creatine kinase.
Clin. Chim. Acta, 1978, 83, p. 141-149.
- 105 - ROBERTS R. ; HUSAIN A ; AMBOS H.D. ; OLIVER G.C. ; COX J.R.
Jr. ; SOBEL B.E. ;
Relation between infarct size and ventricular arrhythmia. (Res.)
Br. Heart J., 1975, 37 (11), p 1169-75.
- 106 - ROBERTS R. ; LUDBROOK P.A. ; WEISS E.S. ; SOBEL B.E. ;
Serum CPK isoenzymes after cardiac catheterization.
Br. Heart J., 1975, 37 (11), p. 1144-9.

- 107 - ROBERTS R. ; GOWDA K.S. ; LUDBROOK P.A. ; SOBEL B.E. ;
Specificity of elevated serum MB creatine phosphokinase
activity in the diagnosis of acute myocardial infarction.
Am. J. Cardiol., 1975, 36 (4), p. 433-7.
- 108 - ROBERTS R. ; HENRY P.D. ; SOBEL B.E. ;
An improved basis for enzymatic estimation of infarct size.
Circulation, 1975, 52 (5), p. 743-54.
- 109 - ROCK R.C. ; DRESKIN R. ; KICKLER T. ; WIMSATT Th. ;
Creatine kinase isoenzymes in serum of patients with reye's
syndrome.
Clin. Chim. Acta, 1975, 62, p. 159-162.
- 110 - ROE C.R. ;
Diagnosis of myocardial infarction by serum isoenzyme ana-
lysis.
Ann. Clin. Lab. Sci., 1977, 7 (3), p. 201-9.
- 111 - ROE C.R. ; COBB F.R. ; STARMER C.F. ;
The relationship between enzymatic and histologic estimates
of the extent of myocardial infarction in conscious dogs
with permanent coronary occlusion.
Circulation, 1977, 55 (3), p. 438-49.
- 112 - ROE C.R. ; LIMBIRD L.E. ; WAGNER G.S. ; NERENBERG S.T. ;
Combined isoenzyme analysis in the diagnosis of myocardial
injury : application of electrophoretic methods for the dé-
tection and quantitation of the creatine phosphokinase MB
isoenzyme.
J. Lab. Clin. Med., 1972, 80 (4), p. 577-590.
- 113 - ROGERS W.J. ; Mc DANIEL H.G. ; SMITH L.R. ; MANTLE J.A. ;
RUSSEL R.O. Jr. ; RACKLEY C.E. ;
Correlation of angiographic estimates of myocardial infarct
size and accumulated release of creatine kinase MB isoenzyme
in man.
Circulation, 1977, 56 (2), p. 199-205.
- 114 - ROSALKI S.B. ;
An improved procedure for serum creatine phosphokinase deter-
mination.
J. Lab. Clin. Med., 1967, p. 691-696.
- 115 - ROSANO T.G. ; SANDERS L.A. ; JOHNSON E.S. ; KENNY M.A. ;
CLAYSON K.J. ; STRANDJORD P.K.E.
Myoglobin concentrations and muscle-enzyme activities in
serum after myocardial infarction and cardiac arrhythmia.
Clin. Chem., 1977, 23 (5), p. 868-70.
- 116 - SCHMIDT E.W. ; WELLSTEIN A. ; MOLL A. ;
Creatine kinase isoenzyme MB and CK/GOT-ratio in the differen-
tial diagnosis of acute myocardial infarction. (Res.)
Med. Klin., 1977, 72 (35), p. 1368-71.

- 117 - SELWYN A.P. ; FOX K. ; WELMAN E. ; SHILLINGFORD J.P. ;
Natural history and evaluation of 2 waves during acute
myocardial infarction.
Br. Heart J. , 1978, 40 (4), p. 383-7.
- 118 - SELWYN A.P. ; FOX K.M. ; WELMAN E. ; JONATHAN A. ;
SHILLINGFORD J.P. ;
The relationship between myocardial ischaemia and cell death
during acute myocardial infarction. (Res.)
Arch. Mal. Coeur, 1978, 71 (3), p. 271-5.
- 119 - SELWYN A.P. ; OGUNRO E.A. ; SHILLINGFORD J.P. ;
Natural history and evaluation of ST segment changes and
MB CK. release in acute myocardial infarction. (Res.)
Br. Heart J., 1977, 39 (9), p. 988-94.
- 120 - SHELL ; KJEKSHUS ; SOBEL ;
Quantitative assesment of the extent of myocardial infarction
in the conscious dog by means of analysis of serial changes
in serum creatine phosphokinase activity.
J. Clin. Invest., 1971, 50, p. 2614.
- 121 - SOBEL B.E. ; ROBERTS R. ; LARSON K.B. ;
Estimation of infarct size from serum MB creatine phosphoki-
nase activity : applications and limitations.
Amer. J. of Card., 1976, 37, p. 474-485.
- 122 - SOBEL, BRESNAHAN, SHELL, YODER ;
Estimation of infarct size in man and its relation to prog-
nosis.
Circulation, 1972, 46, p. 460.
- 123 - SOL C. ; GUY J.L. ; JUNIEN C. ; DREYFUS J.C. ; DEGEORGES M. ;
Estimation de la masse de l'infarctus du myocarde et étude
cinétique du processus de nécrose par les dosages en série
de la creatine kinase.
Arch. Mal. Coeur, 1978, 71 (3), p. 276-282.
- 124 - SMITH A.F. ; RADFORD D. ; WONG C.P. ; OLIVER M.F. ;
Creatine kinase MB isoenzyme studies in diagnosis of myocar-
dial infarction.
Br. Heart J., 1976, 38 (3), p. 225-32.
- 125 - STEELE B.W. ; NORD M. ;
Worthington CK isoenzymes system vs. the method of YASMINEH
and HANSON.
Clin. Chem., 1976, 22 (10), p. 1756-1758.
- 126 - TAKAHASHI K. ; USCHIKUBO S. ; OIMOMI M. ; SHINKO T. ;
Creatine phosphokinase isoenzymes of human heart muscle and
skeletal muscle.
Clin. Chim. Acta., 1972, 38, p. 285-290.

- 127 - TOMMASINI G. ; ODEONE A. ; ORLANDI M. ; BIROLI M. ;
D'ORSI M. ; RAIMONDI-COMINESI W. ; MALLUSARDI R. ;
CK MB versus total CK in the estimation of myocardial necrosis. Comparative kinetic analysis and evaluation of an immunological method. (Res.)
G. Ital. Cardiol., 1977, 7 (6), p. 552-62.
- 128 - TONKIN A.M. ; LESTER R.M. ; GUTHROW C.E. ; ROE C.R. ; HACKEL D.B. ; WAGNER G.S. ;
Persistence of MB isoenzyme of creatine phosphokinase in the serum after minor iatrogenic cardiac trauma. Absence of post-mortem evidence of myocardial infarction.
Circulation, 1975, 51 (4), p. 627.
- 129 - TRAINER T.D. ; GRUENIG D. ;
A rapid method for the analysis of creatine phosphokinase isoenzymes.
Clin. Chim. Acta, 1968, 21, p. 151-154.
- 130 - VAN STEIRTEGHEM A.C. ; ZWEIG M.H. ; SCHECHTER A.N. ;
Radioimmunoassay of creatine kinase isoenzymes in human serum : isoenzyme MM
Clin. Chem., 1978, 24/3, p. 414-421.
- 131 - VARAT M.A. ; MERCER D.W. ;
Cardiac specific creatine phosphokinase isoenzyme in the diagnosis of acute myocardial infarction.
Circulation, 1975, 51 (5), p. 855-9,
- 132 - VARONKOV Y. ; SHELL W.E. ; SMIRNOV V. ; GUKOVSKY D. ;
CHAZOU E.I. ;
Augmentation of serum CPK activity by digitalis in patients with acute myocardial infarction.
Circulation, 1977, 55 (5), p. 719-727.
- 133 - VELLETRI K. ; GRIFFITHS W.C. ; DIAMOND J. ;
Abnormal electrophoretic mobility of a creatine kinase MM isoenzyme.
Clin. Chem., 1975, 21 (12), p. 1837-1838.
- 134 - VLADUTIU A.O. ; SCHACHNER A ; SCHAEFER P.A. ; SCHIMERT G. ;
LAJOS T.Z. ; LEE A.B. ; SIEGEL J.H. ;
Detection of creatine kinase BB isoenzyme in sera of patients undergoing aortocoronary bypass surgery.
Clin. Chim. Acta, 1977, 75 (3), p. 467-73.
- 135 - VLADUTIU A.O. ; CUNNINGHAM E.E. ; WALSHE J. ;
Attempts to characterize the fluorescent compound in serum of patients with chronic renal failure.
Clin. Chem., 1978, 24, p. 1084.
- 136 - WAGNER G.S. ; ROE C.R. ; LIMBIRD L.E. ; ROSATI R.A. ;
WALLACE A.G. ;
The importance of identification of the myocardial specific isoenzyme of creatine phosphokinase (MB form) in the diagnosis of acute myocardial infarction.
Circulation, 1973, XLVII, p. 263-269.

- 137 - WARREN S.G. ; WAGNER G.S. ; BETHEA C.F. ; ROE C.R. ;
OLDHAM H.N. ; KONG Y. ;
Diagnostic and prognostic significance of electrocardio-
graphic and CPK isoenzymes changes following coronary
bypass surgery : correlation with findings at one year.
Amer. Heart J., 1977, 93 (2), p. 189-196.
- 138 - WESELEY S.A., BYNES A. ; ALTER S. ;
Presence of creatine phosphokinase brain band in the serum
of chronic renal disease patients.
Clin. Nephrol., 1977, 8, p. 345.
- 139 - WILLERSON J.T. ; STONE M.J. ; TING R. ; MUKHERJEE A. ;
GOMEZ-SANCHEZ C.E. ; LEWIS P. ; HERSH L.B. ;
Radioimmunoassay of creatine kinase-B isoenzyme in human
sera : results in patients with acute myocardial infarction.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1977, 74 (4), p. 1711-5.
- 140 - WINCKERS P.L.M. ; JACOBS P. ;
The estimation of serum creatine phosphokinase activity
using a reaction-rate analyzer.
Clin. Chim. Acta 1973, 45, p. 317.
- 141 - WITTEVEEN S.A.L. ; SOBEL B.E. ; DELUCA M. ;
Kinetic properties of the isoenzymes of human creatine phosphokinase.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1974, 71, p. 1384-1387.
- 142 - WITTEVEEN S.A.G.J. ; HOLLAAR L. ; VAN DER LAARSE A. ;
A comparison of two creatine kinase MB determinations :
a chromatographic versus an immunological method.
Clin. Chim. Acta 1978, 83, p. 297-301.
- 143 - WLODARSKI F.M. ; HOWARD P.L. ; TRAINER T.D. ;
Creatine phosphokinase isoenzymes : a comparison of a kinetic and electrophoretic method in the diagnosis of myocardial infarction.
Clin. Chim. Acta 1977, 76 (2), p. 171-6.
- 144 - WOLF P.L. ; KEARNS T. ; NEUHOFF J. ; LAURIDON J. ;
Identification of CPK isoenzyme MB in myocardial infarction.
Labor. Medicine, 1974, 5 (7), p. 48-50.
- 145 - WONG R. ; SWALLEN T.O. ;
Cellulose acetate electrophoresis of creatine phosphokinase isoenzymes in the diagnosis of myocardial infarction.
Am. J. Clin. Pathol. 1975, 64 (2), p. 209-16.
- 146 - WONG P.C.P. ; SMITH A.F. ;
Comparison of 3 methods of analysis of the MB isoenzyme of creatine kinase in serum.
Clin. Chim. Acta 1975, 65, p. 99-107.

- 147 - YASMINEH W.G. ; HANSON N.Q. ;
Electrophoresis on cellulose acetate and chromatography
on DEAE-Sephadex A-50 compared in the estimation of crea-
tine kinase isoenzymes.
Clin. Chem., 1975, 21, p. 381-386.
- 148 - YASMINEH W.G. ; PYLE R.B. ; COHN J.N. ; NICOLOFF D.M. ;
HANSON N. ; STEELE B.W. ;
Serial serum creatine phosphokinase MB isoenzyme activity
after myocardial infarction. Studies in the baboon and man.
Circulation, 1977, 55 (5), p. 733-7.
- 149 - ZWEIG M.H. ; VAN STEIRTEGHEM A.C. ; SCHECHTER A.N. ;
Radioimmunoassay of creatine kinase isoenzymes in human serum
isoenzyme BB.
Clin. Chem., 1978, 24 (3), p. 422-428.
- 150 - ZWEIG M.H. ; VAN STEIRTEGHEM A.C. ;
Radio immuno essai des isoenzymes MM et BB de la creatine ki-
nase dans le serum humain.
Ann. Biol. Clin., 1978, 36, p. 331.

ADDENDUM :

- 151 - FRANCO J.C. ;
Etude critique du dosage de la C.K. - M.B.
L'information scientifique du biologiste, p. 61-66.
- 152 - CHAPELLE J.P. ; MENSCHHEIM C. ;
4ème colloque international de biologie prospective,
PONT-à-MOUSSON, Oct. 1978.

